FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1962 N° 119

HYPERPLASIE SURRENALE CONGENITALE PAR DEFICIT PROBABLE EN 11 béta HYDROXYLASE

Formes hypertensives et non hypertensives

T H E S E

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

et soutenue publiquement le 27 Juin 1962

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Monique DELAYE née JEUNE

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Née le 21 Mars 1935

à LYON

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1962 N° 119

HYPERPLASIE SURRENALE CONGENITALE PAR DEFICIT PROBABLE EN 11 béta HYDROXYLASE

Formes hypertensives et non hypertensives

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

T H E S E

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

et soutenue publiquement le 27 Juin 1962

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Monique DELAYE née JEUNE

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Née le 21 Mars 1935

à LYON

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550013_0018

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
et DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J. LEPINE : Doyen Honoraire
membre de l'Institut

M. H. HERMANN : Doyen
Correspondant de l'Institut

MM. M. LEVRAT, Assesseur
L. REVOL, Assesseur

Professeurs Honoraires

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

Professeurs

MM.	HERMANN	Physiologie
	CIBERT	Clinique urologique
	PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
	DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale
	ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
	CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
	WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B.
	PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B.
	FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
	CROIZAT	Clinique médicale C
	ENSELME	Chimie biologique et médicale
	MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A.
	GUILLEMINET	Clinique de chirurgie orthopédique et de chirurgie infantile
	REVOL	Pharmacie galénique et matière médicale
	POLLOSSON	Clinique gynécologique
	PIGEAUD	Clinique obstétricale
	BOURRET	Médecine du Travail
	LEVRAT	Clinique médicale A.
	SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
	DUCLOS	Clinique stomatologique
	BERNHEIM	Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge
	JOURDAN	Biologie médicale et pharmacodynamie
	NETIEN	Botanique et cryptogamie
	BERTRAND	Clinique chirurgicale C.
	BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
	DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
	ROCHE	Médecine légale et déontologie
	COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
	MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audio-Phonologie
	PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
	THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie & allergologie
	BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie

MM. CREYSSEL — Clinique traumatologique des membres
DARGENT — Cancérologie
GUICHARD — Anatomie pathologique
GIRARD Paul — Pathologie générale et expérimentale
LATARJET — Anatomie
PEYCELON — Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel — Thérapeutique
VACHON — Pathologie médicale
GALY — Physio-pathologie des voies respiratoires
KEHL — Histologie et embryologie
PAPILLON — Radiologie
JEUNE — Clinique des maladies infectieuses
GONIN — Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
MONNET — Bactériologie
BANSSILLON — Physiologie et pathologie obstétricales

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

BERGER — Physique nucléaire appliquée à la médecine
DORCHE — Technologie pharmaceutique
CIER J.-François — Physiologie
BERTOYE — Bactériologie.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

ROMAN — Parasitologie
CHATONNET — Physiologie
CIER André — Pharmacie chimique et pharmacologie
PERROT — Chimie organique et toxicologie

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Médecine

FEROLDI — Anatomie pathologique
CREYSSEL Roger — Chimie biologique et médicale
DUROUX Emile — Anatomie
BRETTE René — Thérapeutique
DUMONT Louis — Histologie
THIVOLET Jean — Hygiène
GARIN Jean-Paul — Parasitologie
MORET Robert — Physique
BOUCHET Alain — Anatomie
TOMMASI Michel — Anatomie pathologique
RIFFAT Georges — Hygiène
JOUVET Michel — Pathologie expérimentale
FAVRE-GILLY Jean — Hématologie

Pharmacie

ODDOUX Lucien — Botanique et cryptogamie
MALLEIN René — Chimie analytique
GRAS Jean — Chimie biologique
PEYRIN Jean-Olivier — Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM. GUINET Paul	Médecine générale
PONT Maurice	- -
VIGNON Georges	- -
REVOL Louis	- -
PLAUCHU Marcel	- -
TRAEGER Jules	- -
MARION Pierre	Chirurgie générale
MICHAUD Pierre	- -
JAUBERT de BEAUJEU Michel	- -
SAUTOT Jean	- -
GUILLEMIN Georges	- -
BURTHIAULT René	Obstétrique
GIGNOUX Marcel	Oto-Rhino-Laryngologie
FRANCOIS René	Pédiatrie
FREIDEL Charles	Stomatologie
DEVIC Michel	Médecine générale
DESPIERRES Charles	- -
de MOURGUES Georges	Chirurgie générale
FRANCILLON Jacques	- -
SAUBIER Eugène	- -
COLOMB Daniel	Dermatologie
COLIN Marcel	Médecine légale
TOLOT François	Médecine du Travail
GUYOTAT Jean	Neuro-Psychiatrie
SCHOTT Bernard	Neuro-Psychiatrie
DUMONT Martial	Obstétrique
BONAMOUR Georges	Ophtalmologie
DURAND Louis	Urologie
GARDE Alexandre	Médecine générale
PERRIN André	- -
LARBRE François	- -
MORNEX René	- -
NORMAND Jean	- -
MARET Gilbert	Chirurgie générale
DESCOTES Jacques	- -
CHASSARD Jean-Louis	Electro-radiologie
ALLEGRE Georges	Neuro-chirurgie
HUGONNIER René	Ophtalmologie
FAŸSSE Robert	Orthopédie
GAILLARD Jean	Oto-Rhino-Laryngologie
KALB Jean-Claude	Pneumo-phtisiologie

Examinateurs de la Thèse :

Monsieur le Professeur BERNHEIM, Président
Monsieur le Professeur Agrégé M. PLAUCHU
Monsieur le Professeur Agrégé R. FRANCOIS
Monsieur le Professeur Agrégé F. LARBRE

A MON MARI

et

A MON FILS

A MES PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

En témoignage de mon affection

A tous mes amis

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur BERNHEIM

Nous avons eu la chance de pouvoir profiter de son enseignement au cours de 6 mois d'Externat. Il nous a accueillie avec une grande bienveillance. Il nous fait le grand honneur de présider notre Jury.

Nous le prions de croire à notre grande admiration et à notre profond respect.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé M. PLAUCHU

Il nous a éveillée à la médecine et toujours accueillie dans son service. Nous avons pu bénéficier de la richesse de son enseignement et de ses grandes qualités humaines.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre profond et très sincère attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé R. FRANCOIS

Nous avons bénéficié de son enseignement à la clinique de Pédiatrie.

Nous le prions de croire en notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé F. LARBRE

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de nous juger.

Nous tenons à lui exprimer notre admiration et notre vive gratitude.

A Monsieur le Docteur J. BERTRAND

Il a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse et nous a guidée avec bienveillance dans son élaboration. Ses conseils, son expérience et son savoir ont rendu notre tâche possible.

Qu'il trouve ici l'expression de notre admiration et de notre vive reconnaissance.

A Mademoiselle le Docteur B. LORAS

Nous lui devons beaucoup dans la partie biologique de ce travail.

En amical hommage.

A nos Maîtres de l'Externat

Monsieur le Professeur POLLOSSON
Monsieur le Professeur GUILLEMINET
Monsieur le Docteur H. MARTIN
Monsieur le Professeur Agrégé SCHOTT
Monsieur le Professeur LEVRAT
Monsieur le Professeur BERNHEIM

A nos conférenciers d'Externat

Monsieur le Docteur DEPLAGNE
Monsieur le Docteur AIMARD.

L'HYPERPLASIE SURRENALE CONGENITALE

PAR DEFICIT PROBABLE EN 11 béta HYDROXYLASE

FORMES HYPERTENSIVES ET NON HYPERTENSIVES

INTRODUCTION

L'hyperplasie surrénale congénitale est un syndrome, congénital, dont le symptôme majeur est la virilisation.

On peut le classer en trois tableaux cliniques principaux.

- Dans le premier tableau, la virilisation est le seul symptôme.

Elle se traduit chez la fille par un pseudo-hermaphrodisme féminin, plus ou moins marqué, suivant sa date d'apparition in utero.

Chez le garçon cette virilisation se manifeste par une pseudo-puberté précoce.

Cette forme est de beaucoup la plus fréquente.

- Dans le deuxième tableau, la virilisation est accompagnée d'une insuffisance surrénale réalisant le syndrome de Debré-Fibiger qui correspond au 1/3 des hyperplasies surrénales.

En plus de la virilisation, cette affection réalise un tableau pseudo-addisonien, avec un diabète chloruré sodique.

- Le troisième tableau qui nous intéresse, renferme un nombre beaucoup plus restreint de cas. Dans ces formes l'hyperplasie surrénale se traduit par une virilisation et une hypertension. Les deux premiers cas ont été présentés par WILKINS en 1951 (110).

En 1955, EBERLEIN et BONGIOVANNI (30) étudiant un cas identique, ont trouvé: Dans le sang une proportion relativement élevée de 17 hydroxy-corticostéroïdes plasmatiques, composés essentiellement de substance S ;

Dans l'urine d'une part des 17 Cétostéroïdes élevés, d'autre part des quantités importantes de tétra-hydro S et de tétra-hydro-désoxycorticostérone. Il n'y avait pas de 17 cétostéroïdes urinaires oxygénés en 11. Faisant la comparaison avec la forme commune d'hyperplasie surrénale, ils ont suggéré que cette forme hypertensive soit due à un déficit enzymatique en 11 β hydroxylase, l'excès de désoxycorticostérone (DOCA) expliquant l'hypertension.

Cependant différentes observations publiées par la suite ont montré que les corrélations biologiques et cliniques n'étaient pas parfaites, et que l'on ne pouvait encore expliquer toute la clinique par la biologie.

On peut schématiser ce 3ème groupe d'hyperplasie surrénale congénitale ainsi :

a) Les tableaux simples, dans lesquels il y a vraiment une concordance entre la clinique et la biologie.

Dans ces cas ; l'hyperplasie surrénale se traduit sur le plan clinique : par une virilisation identique à celle de la forme commune, pseudo-hermaphrodisme féminin chez la fille, pseudo-puberté précoce chez le garçon, et par une hypertension.

Du point de vue biologique, elle se traduit dans le sang par la présence du composé S, dans les urines par une augmentation des 17 cétostéroïdes urinaires, dont une faible fraction ou même aucune fraction n'est oxygénée en 11, et par la présence en quantité plus ou moins notable de tétra-hydro S et de tétra-hydro-désoxycorticostérone.

b) Les tableaux discordants dans lesquels la corrélation entre la clinique et la biologie présente des failles.

. Les discordances cliniques représentent les cas où l'hyperplasie surrénale se traduit par une virilisation, mais il n'y a pas d'hypertension alors que le tableau biologique est celui du déficit problable en 11 β hydroxylase, avec la présence de tétra-hydro S et de tétra-hydro-désoxycorticostérone dans les urines notamment.

. Les discordances biologiques, dans lesquelles le tableau clinique est celui d'une hyperplasie surrénale à forme hypertensive, mais on ne retrouve pas dans les urines de Tétra-hydro-désoxycorticostérone.

Dans un cas même, les 17 Céto-stéroïdes urinaires étaient normaux.

Nous avons eu la possibilité de rassembler dans la région lyonnaise (Service du Professeur BERNHEIM et Service du Docteur JEUNE) quatre observations rentrant dans le cadre du tableau simple.

En les présentant, nous avons fait une revue des observations publiées dans la littérature d'hyperplasie surrénale congénitale, par déficit problable en 11 β hydroxylase, en les classant d'après l'ordre que nous avons indiqué : Formes typiques, formes discordantes.

Dans le premier cadre, nous avons fait rentrer plusieurs observations dans lesquelles l'étude biologique n'avait pu être très poussée, mais où le tableau clinique est évident.

En partant des observations, nous avons fait une étude clinique de la forme typique.

Pour la compréhension de cette étude clinique, nous avons fait ensuite un rappel biologique.

Nous avons discuté ensuite du problème des corrélations entre le syndrome clinique et le syndrome biologique.

Nous avons terminé par des considérations pratiques sur le diagnostic et le traitement de ces formes.

-=-=-

- OBSERVATIONS PERSONNELLES -

OBSERVATION I

L'enfant Claude Charles M. -20 mois- né le 14 Février 1953, est hospitalisé dans le service du Professeur BERNHEIM le 18.10.54, pour un hyperdéveloppement génital.

Les parents sont en bonne santé.

Claude est le dernier d'une fratrie de 5.

Les 2 ainées, des filles de 13 et 10 ans sont en bonne santé.

Le 3e était un garçon décédé à 6 ans 1/2 en collapsus. Il présentait une pseudo-puberté précoce à 2 ans, mais il n'y avait pas de pseudo-hermaphrodisme. On n'a jamais pris sa tension artérielle.

La quatrième, une fille de 7 ans, est en bonne santé.

Claude est né à terme après une grossesse normale. Il pesait à la naissance 3.200 grs, et a été déclaré comme garçon.

Pas de crise de déshydration ni de collapsus, pas de troubles gastro-intestinaux pendant la première enfance.

Le début apparent de l'affection a eu lieu vers 17 mois, où la mère note une pilosité pubienne, une hypertrophie de la verge.

A l'entrée, le 18 Octobre 1954 :

- Age chronologique de 20 mois,
- Taille : 85 cms (= 2 ans 3 mois)
- Tour de tête : 50 cms (5 ans)
- Poids : 16 k 300

Examen génital

- Hypertrophie de la verge ou du clitoris
- Orifice au 1/3 inférieur du clitoris,
- Acné
- Bourses sans testicules
- Pilosité

La tension artérielle est à 10,5

Dans les urines on trouve 0,10 gr d'albumine, pas de sucre ni d'acétone. L'examen cytologique des urines est normal.

Le reste de l'examen clinique est négatif.

Suspectant une hyperplasie surrénale congénitale on pratique divers examens :

1° - BILAN HUMORAL

Ionogramme sanguin (19.10.54)

. Résistivité	: 65,1	
. pH	: 7,46	
. Hématocrite	: 35 %	
. Na	: 140 meq	
. Cl	: 3,93 g °/₀₀	⟶ 110,5 meq
. R.A.	: 52 vol °/₀₀	⟶ 20,8 meq
. Osmolarité	: 322	
. Protéines	: 59 g °/₀₀	⟶ 14,3 meq
. Glycémie	: 1,05 g °/₀₀	
. Urée	: 0,37	
. Cholestérol	: 1,5 g °/₀₀	
. K	: 3,5 meq	

2° - BILAN ENDOCRINIEN

. 17 cétostéroïdes urinaires (17 K.S.) :

30.10.54 = 7,6 mg / 24 h
9.11.54 = 3,83mg / 24 h
5,9 mg / 24 h

. Fractionnements chromatographiques des 17 cétostéroïdes urinaires (Dr GUYOT)

Institut Pasteur (Méthode : Appleby)

. 30.10.54 :

Sommet - II - Isoandrostanolone : 19,50 %
III - β 17 cétostéroïdes : 30,50 %
D.H.E.A. : %
IV - Androstérone : 18,40 %
V - Etiocholanolone : 8,8 %
VI - 11 hydroxyandrostérone : 19,1 %
VII - 11 hydroxyétiocholanolone : 3,70 %

. 9.11.54 (Technique de Henry et Thevenet)
(Dr BETHOUX et PETIGNY)

Sommet - I - Artéfacts : 4,6 % (normal : 9 à 20)
II - Isoandrostanolone : 11,4 % (normal 0 à 12)
III - Déhydroépiandrostérone : 5,3 % (normal 7 à 36)
IV - Androstérone 8,8 % (normal 3 à 28)
V - Etiocholanolone 7,7 % (normal 3 à 28)
VI - 11 hydroxyandrostérone : 24 % (normal
VII - 11 cétoétiocholanolone : 14,9 % (20 à 42
VIII - Produits non identifiés : 23,3 % (normal 15 à 43)

. Ces chiffres correspondent à l'élimination d'un enfant de 10 ans.

- Le fractionnement chromatographique indique que c'est la surrénale qui en est surtout responsable, mais les sommets IV et V ne sont pas totalement absents.

- Aucune fraction ne se présente avec un pourcentage vraiment anormal, et ceci n'est pas en faveur d'une tumeur.

- Dosage des corticostéroïdes réducteurs totaux dans l'urine (9.11.54)
(Dr BETHOUX et PETIGNY)

8 mg/ 24 heures

Ce chiffre correspond à 50 % de la quantité éliminée chez l'adulte en 24 heures.

. F.S.H. - (6.11.54)

taux inférieur à 4 U.S. / 24 h.

3° - BILAN RADIOLOGIQUE

- Age osseux : 5 ans

- Rétropneumopéritoine avec urographie I.V.
présence de surrénales un peu augmentées de volume.

- Cystographie gazeuse : pas de malformation congénitale.

Le diagnostic d'hyperplasie surrénale étant établi, on décide de mettre l'enfant à la cortisone, après un traitement de Pénicilinne et Sanclomycine pour un épisode pulmonaire infectieux qui était apparu dans le service.

Le 5.11.54. l'enfant reçoit 25 mg de cortisone per os, en 2 prises, avec 0,40 g de Sanclomycine.

Le 18.11. on passe à 12,5 mg de cortisone.

Des dosages quotidiens de 17 cétostéroïdes urinaires permirent de constater l'effet freinateur de la cortisone.

Avec 25 mg, les 17 céto s'abaissent jusqu'à : 1,80, 1,30, 1,08, 0,96, 0,64 / 24 h, 0,72 avec un seul dosage à 2,7 mg/ 24 h.

Avec 12,5 mg, deux dosages sont à 2,7, 1,8 mg/24 h.

Le 24 novembre, l'enfant est remis à 25 mg de cortisone.

17 cétostéroïdes : 0,9 - 1,4 - 0,6 - 1,3 mg/24 h.

- Le 10.12.54 après un mois de traitement, on constate une transformation clinique. Disparition de l'acné.

. L'allure générale est plus féminine, et l'enfant est plus affectueux.

Le 11.12.54 l'enfant quitte le service avec 25 mg de cortisone.

2e Hospitalisation du 29 mars 1955 au 5 avril

Depuis le 12 décembre 54, il prend 25 mg de cortisone.

Le 29 mai

. Age chronologique : 2 ans 1 mois,
. Taille : 96 cms (3 ans 8 mois)
. Poids : 18,300 kg
. T.A : 9,5/6

L'enfant a de nouveau de l'acné, sa voix est grave. Poils pubiens à disposition féminine.

. 17 cétostéroïdes urinaires : 4,6 mg/24 h (16.4.55)

. Chromatographie des 17 cétostéroïdes (Dr BETHOUX et PETIGNY) (6.4.55)

Sommet I - artéfacts : 5,79 %
II - Isoandrostanolone : 12,17 %
III - Déhydroépiandrostérone : 6,29 %

IV - Androstérone) 41 %
V - Etiocholanolone)
VI - 11 hydroxyandrostérone : 11,59 %
VII - 11 Cétoétiocholanolone : 9,46 %
VIII - Produits non identifiés : 13,7 %

Le chiffre total éliminé en 24 heures correspond à l'élimination d'un enfant de 12 ans environ.

L'ensemble du chromatogramme est dans les limites normales pour un enfant de 12 ans. Par rapport au précédent examen de novembre, les androgènes surrénaux (II et III) sont comparables. Par contre il y a une diminution des catabolites des corticoïdes (VI et VII) et une augmentation des fractions IV et V. Ces modifications correspondent à celle qui se produisent dans le passage de l'enfant à l'adolescent normal.

. F.S.H. : taux inférieur à 6 U.S. / 24 h.

. Electrophorèse des protéines (30.3.55)

Albumine : 41,8 % - α1 globulines 7 %
- α2 globulines 9,6 %
- β globulines 20,6 %
- γ globulines 21 %

augmentation des β globulines

. Ionogramme sanguin (2.4.55)

Résistivité : 67
pH : 7,43
Hématocrite : 45 %
Na : 140 meq
K : 3,8 meq
Tension CO_2 : 35 mmg Hg
R.A. : 50 vol
Cl : 3,72 g °/oo ⟶ 104,2 meq
Protéines : 67 °/oo ⟶ 16,3 meq
Osmolarité : 322

. E.E.G. (2.4.55) normal

. F.O. normaux.

Il part avec 30 mg d'hydrocortisone.

3e Hospitalisation du 19 au 23 Septembre 1955

Depuis le 5 avril il a pris 30 mg d'hydrocortisone par jour.

. Age chronologique : 2 ans 7 mois
. Taille : 98 cms (4 ans 0 mois)
. Poids : 21,700 Kg
. Pas de sucre ni d'albumine dans les urines.

- Ionogramme (21.9.55)

Résistivité : 64,8
pH : 7,38
Hématocrite : 41 %
Na : 132 meq
K : 4,1 meq
Réserve alcaline : 59 vol.
Cl : 3,73 g °/oo ⟶ 104,5 meq
Protéines : 53 g °/oo
Osmolarité : 318

.Glycémie : 0,98 g °/oo

. Urée : 0,16 °/oo

. Cholestérol : 1,10 -- lipémie : 5 g °/oo

. 17.K.S. : 5,3 mg / 24 h (23 septembre 55)

. Chromatographie des 17 K.S. (Institut Pasteur)

Sommet II - Isoandrostanolone : 21,8 %
III - Déhydroépiandrostérone : 18,4 %
IV - Androstérone : 28,1 %
V - Etiocholanolone : 10,6 %
VI - 11 hydroxyandrostérone : 15,5
VII - 11 hydroxyétiocholanolone : 5,6

Diminution nette de la vague III par rapport au chromatogramme du 30.10.1954.

. F.S.H. : Taux inférieur à 6 U.S. / 24 heures

. 11 Oxystéroïdes : 0,82 mg/24 heures exprimé en désoxycorticostérone.
(Technique de Daughaday et coll.)

Taux normal : 1 à 1,6 mg/24 h.

Traitement : Cortancyl : 7,5 mg par jour.

4e Hospitalisation du 19 avril au 2 mai 1956

Depuis le 23 septembre 55, il prend 7,5 mg de cortancyl par jour.

. Age chronologique : 3 ans 3 mois
. Taille : 100 cms : 4 ans 5 mois
. Poids : 21,250 Kg

. 17 K.S. : 0,4 mg/24 h - (24.4.56) -

. Chromatographie des 17 K.S. urinaires
Institut Pasteur - (Hydrolyse acide P.T.S.)

Sommet II - Isoandrostanolone : 13,2 %
III - Déhydroépiandrostérone : 10,4 %
IV - Androstérone : 35 %
V - Etiocholanolone : 22,4
VI - 11 hydroxyandrostérone : 15,4
VII - 11 hydroxyétiocholanolone : 2,7
VIII - Artéfacts.

Nouvelle diminution de la vague III par rapport au chromatogramme du 25.9.55.

. 11 oxystéroïdes urinaires : 2,2 mg/ 24 heures

. F.S.H. : taux inférieur ou à peine égal à 5 U.S.

Part avec 7,5 mg de cortancyl.

5e Hospitalisation le 14.11.56

Depuis le mois de mai, l'enfant prend 7,5 mg de cortancyl par jour.

. Age chronologique : 3 ans 9 mois
. Taille : 102 cms (âge statural de 4 ans 10 mois)
. Segment inférieur : 46,5 cms
. Tour de tête : 54 cms
. Poids 21,200 kg

. Examen génital

Clitoris de 5 cms
Duvet pubien rude, mais pas de poils réels
pas de testicules, pas de seins

. Age osseux : 10 ans - 20 dents

. Tension artérielle : 9,5

. 17 cétostéroïdes urinaires : entre 0,85 et 1,85 mg/ 24 h.

. Sexe chromatinien : positif.

6e Hospitalisation le 2 mai 1957

Depuis le mois de novembre 1956, l'enfant prend 7,5 mg de cortancyl.

. Age chronologique : 4 ans 1 mois
. Taille : 107 cms (5 ans 3 mois)
. Poids : 22,650 Kg.

. Examen génital

Verge : 5 cms de long, 6,5 cms de circonférence, ferme, érectile, bridée sur sa face inférieure par un repli muqueux.

Bourse : 2 replis labioscrotaux, pigmentés, avec rides transversales.

Ouverture du sinus urogénital à la base de la verge, protégée par un repli muqueux.

Pilosité : une vingtaine de poils pubiens durs de 15 mms, pas de pilosité axillaire.

Au toucher rectal, on perçoit l'utérus.

. Développement musculaire assez important

. Age osseux de 10 ans

. T A : 11/8

. Un nouveau bilan hormonal est pratiqué :

1) Sans traitement (Cortancyl interrompu depuis 24 heures)

. 17 hydroxycorticostéroïdes urinaires (Méthode de Gleen et Nelson) : (17 OHCS)

16,8 mg/ 24 heures. Chez le petit enfant normal : de 0,5 à 3 mg/ 24 h.

. Pregnanetriol urinaire (méthode de Bongiovanni)

3,86 mg/ 24 heures. Chez le petit enfant normal : moins de 0,5 mg/ 24 h.

. 17 Cétostéroïdes urinaires (17 K.S.)

5,30 mg/ 24 heures.

. Chromatographie des 17 cétostéroïdes
(Institut Pasteur)

Sommet II - 1 %
III - 6 %
IV - 31 %
V - 45 %
VI - 14 %
VII - 3 %

2) Sous A C T H : 40 u. d'A.C.T.H. retard/jour, 3 jours

. 17 OHCS urinaires : 23,5 mg/ 24 h.
27,8 mg/ 24 h.

. Pregnanetriol urinaire : 2,92 mg/24 h.
et 4,67 mg/24 h.

. 17 Cétostéroïdes urinaires : 8 mg/ 24 h.

. Chromatographie des 17 Cétostéroïdes urinaires

Sommet II - 4 %
III - 4 %
IV - (
V - (68 %
VI - 22 %
VII - 2 %

Cette épreuve de stimulation à l'A.C.T.H. a confirmé l'élévation des 17 OHCS qui se sont encore élevés.

Mais les autres dosages ont été peu modifiés.

3) Epreuve de freination par la cortisone :

50 mg de cortisone I.M. 3 jours, puis 25 mg I.M. 3 jours, puis l'enfant est mis à 15 mg de cortancyl.

17 K.S. : 4,10 mg/ 24 h.

L'enfant ayant un habitus et un comportement très masculin, et devant l'hostilité des parents au changement de sexe, une ovariectomie est décidée.

Elle est pratiquée le 29 mai 1957 par le Pr CIBERT avec une libération du clitoris.

Avec une réanimation faite avec le sérum glucosé et la cortisone, les suites sont très simples.

L'enfant part avec 5 mg de cortancyl.

7e Hospitalisation de Novembre 57 à Mars 1958 :

En Novembre 57 :

. Age chronologique : 4 ans 9 mois
. Age statural : 5 ans 7 mois

L'adaptation psychique est excellente. L'enfant se comporte comme un garçon et est très content de l'être.

Pendant son hospitalisation, 3 interventions sont pratiquées pour réfection de l'uretre. Elles sont faites par le Docteur DURAND.

Le 21 décembre 57, la tension artérielle est trouvée à 14/7.

Avant son départ le 15 mars :

taille : 111 cms
T A : 14/7

17 K.S.: 1,7 mg/ 24 h.
17 K.G.S. : 18 mg/ 24 h.

L'enfant part avec 5 mg d'hydrocortancyl.

- Il est vu à la consultation en Septembre 1958

Il a suivi son traitement de 5 mg d'hydrocortancyl, avec celui-ci, la T.A est à 11,5/7, et les

17 K.S. : 2,25 mg/ 24 h.
17 K.G.S. : 9,25 mg/ 24 h.

Examen génital

. Une cinquantaine de poils fins
. Verge : rien à signaler.
mais l'enfant présente quelques érections matinales, cependant jamais d'érections congestionnantes.

. Pas d'acné.

L'enfant s'oriente de plus en plus dans le sens masculin. Il paraît tout à fait normal au milieu des garçons de son âge.

De septembre 58 au 1er novembre, l'enfant reçoit 7,5mg d'hydrocortancyl, puis 5 mg à partir du 1er novembre.

Le 15.2.59

17 K.S. : 3,8 mg/ 24 h.
17 K.G.S.:11,5 mg/ 24 h.

8e Hospitalisation le 5 avril 1959

Avec un traitement de 5 mg d'hydrocortancyl l'enfant a une T.A à 11, à l'entrée, retrouvée à 12/6 deux jours plus tard.

. Taille : 117,75 cms
. Poids : 26,400 Kg

. Age osseux : poignet : 10 ans
épaule : plus de 6 ans
hanche : moins de 7 ans

. 17 K.S. à 3 dosages : 2,72 mg/ 24 h.
4,2 mg/ 24 h.
8,1 mg/ 24 h.

. 17 K.G.S. 18,7 mg/ 24 h.
27,5 mg/ 24 h.
36,4 mg/ 24 h.

. Epreuve de Kepler :

Elimination de 400 cc en 4 hs sur 540 cc

Le 13 avril l'enfant est mis à 7,5 mg de cortancyl, augmentés à 10 mg le 14 avril.

Avec ces taux de cortancyl il y a une baisse des stéroïdes urinaires dans les quelques jours qui suivent

17 K.S. : 1,9 mg/ 24 h.
0,7 mg/ 24 h.

17 K.G.S.: 13,1 mg/ 24 h.
9,9 mg/ 24 h.

- Le 27 avril : apparition d'une rougeole. L'enfant est mis à 50mg d'hydrocortisone par jour :

Les 17 K.S. et les 17 K.G.S. remontent :

17 K.S. : 3,85 mg/ 24 h.

17 K.G.S.: 53,9 mg/ 24 h.

- Le 12 mai : Intervention complémentaire pour sa réfection de l'urètre par le Dr DURAND.

- Le 6 juin : 2ème test de Kepler :

élimination de 364 cc en 4 heures sur 540 cc.

- Des chromatographies sur papier sont effectuées (5 juin)

chromatographie des 17 cétostéroïdes urinaires
chromatographie des stéroïdes urinaires en 21

chromatographie sur papier des 17 cétostéroïdes urinaires
(Dr J. Bertrand - Dr Loras)

Sulfo conjugués : 2,30 mg/ 24 h.

D H E A) 0 mg/ 24 h.
Etiocholanolone) 0,38 mg/ 24 h.
Androstérone) 1,92 mg/ 24 h.

Glycuroconjugués: 4,49

Etiocholanolone) 2,86 mg/ 24 h.
Androstérone) 0,9 mg/ 24 h.
11 Oxy 17 cétostéroïdes) 0,73 mg/ 24 h.

Chromatographie sur papier des stéroïdes urinaires en 21
(Dr J. Bertrand - Dr B. Loras)

Stéroïdes plus polaires : 0,17 mg/ 24 h. : 4,2 %)
THF : 0,12 mg/ 24 h. : 2,9 %)
THE : 0,29 mg/ 24 h. : 7,1 %) 100 %
THS : 3,20 mg/ 24 h. :85 %)

TH DOC : 0,29 mg/ 24 h. : 7,7 %

- On décide de pratiquer une épreuve à l'A.C.T.H. et une épreuve à la métopirone pour tester la réserve hypophysaire après des dosages de contrôle.

Epreuve à l'A.C.T.H.

	17 K.S.	17 K.G.S.	17 OH CS
Du 2 au 3.11. Contrôle	1,72 mg/24 h	1,33 mg/24 h	5 mg/24 h
Du 3 au 4.6. Contrôle	2,7 mg/24 h	22,6 mg/24 h	14,4 mg/24 h
Du 4 au 5.6. Contrôle	4,7 mg/24 h	47,5 mg/24 h	17,1 mg/24 h
Du 5 au 6.6. ACTH retard : 2 I.M. de 20 u.			18,5 mg/24 h
Du 6 au 7.6. ACTH retard. id.	5,1 mg/24 h	47,5 mg/24 h	33,9 mg/24 h
Du 7 au 8.6. ACTH retard. id.	4 mg/ 24 h	52 mg/ 24 h	27mg/24 h
Du 8 au 9.6. ACTH retard. id.			12,45 mg/24h

Epreuve au S U 4885

La métopirone est donnée 2 jours de suite :

Le 9.6.59 : 1 gr toutes les 6 heures, soit 9 h, 15 h, 21, 3 h.

Le 10.6.59: 0,5 gr toutes les 6 heures également :
2 grammes au total le 2e jour.

Les urines sont reccueillies en plusieurs fractions :

de 9 h à 21 h. le 9 - de 21 h à 9 h. le 10.

de 9 h à 21 h. le 10 - de 21 h à 7 h. le 11.

Urines	17 K.S.	17 K.G.S.	17 OHCS
De 9 h à 21 h le 9 juin	3,24 mg/24 h	47,5 mg/24 h	
De 21 h. 9 juin à 9 h. 10 juin	1,85 mg/24 h	25,6 mg/24 h	9,65 mg/24 h
De 9 h. 10 juin à 21 h. 10 juin	1,40 mg/24 h	30,5 mg/24 h	14,55 mg/24 h
De 21 h. 10 juin à 9 h. 11 juin			9,7 mg/24 h
De 9 h. 11 juin à 9 h. 12 juin	3,4 mg/24 h	73 mg/24 h	26,2 mg/24 h
24 h. Du 12 au 13 juin	3,5 mg/24 h	47,4 mg/24 h	20,5 mg/24 h

Le 9 juin l'enfant a des nausées à midi, des vomissements et des vertiges au repas du soir.

A 9 h. T.A. : 12

A 18 h.30 T.A. : 12,5

Le 13 juin 1959 : Taille : 118,5 cms
Poids : 27,870 Kg
T.A. : 12,7

Examen génital : Le canal urétral est fermé jusqu'à son extrémité.

La verge grosse et érectile à cause de l'épreuve à l'A.C.T.H.

Les poils pubiens ont repoussé.

L'enfant part avec un traitement de 10 mg d'hydrocortancyl.

- L'enfant est revu le 5 avril 1960

De juin 59 à avril 60, il a pris ses 10 mg d'hydrocortancyl :

. L'état général est excellent

. L'enfant a fait prendre sa T.A. qui a été trouvée à 10,5/6 en décembre 59, à 11 en février 60.

- A l'examen : Age : 7 ans 1 mois
  Taille : 119 cms. L'enfant n'a pris que 1,25 cm depuis 10 mois.
  T.A. : 10,5/6,5

- Examen génital

  . pas de pigmentation
  . quelques poils
  . seins : R.A.S.
  . le faciès est un peu rougeaud et arrondi.

- Les 17 K.S. urinaires : 2,15 - 2 mg/ 24 heures
  17 K.G.S. urinaires : 2,32 - 5,65 mg/ 24 heures
  17 OHCS urinaires : 3,65 - 1,41 mg/ 24 heures

Il part avec 7,5 mg de cortancyl.

- Il revient à la consultation en avril 1961

Il a suivi son traitement de 7,5 mg d'hydrocortancyl. Il va très bien.

- A l'examen :

Taille : 120,8
T.A. : 10/6

- Examen génital inchangé

  . pas de poils.

- L'âge osseux est d'environ 12 ans.

Plusieurs dosages effectués entre avril 60 et avril 1961 montrent les résultats suivants :

17 K.S urinaires : entre 1,78 et 2,68 mg/24 h

17 K.G.S. urinaires : entre 5,25 et 12,8 mg/24 h

17 OHCS urinaires : 2,5 mg/24 h

La freination est donc toujours importante. L'âge osseux et la taille ont peu progressé depuis mars 58.

En mars 58 l'âge osseux était de 11 ans environ, et depuis cette date, l'enfant n'a pris que 10 cms.

On réduit le traitement à 5 mg d'hydrocortancyl

- L'enfant est revu en Août 1961

Il a pris 5 mg d'hydrocortancyl par jour

- A l'examen, le visage est moins rouge

taille : 123,6 cms
T.A. : 12/6

- Examen génital

Il présente des érections

Réapparition de poils

Voix normale

17 K.S. : 3,2 mg/24 h

17 K.G.S. : 10,7 mg/ 24 h

Avec la diminution du traitement, il y a eu une reprise de l'évolution.

Il a été revu le 23 mars 62

Depuis le mois d'août 61, il a pris 6 mg d'hydrocortancyl.

. âge chronologique : 9 ans 1 mois
. taille : 127 cms
. T.A. 11,5 / 6,5

- Examen génital

. Verge de 3 cms. L'enfant présente de temps en temps quelques érections.
. La pilosité a légèrement augmenté
. Il y a un début de pigmentation.

17 K.S. : 10 mg/ 24 h.

17 K.G.S. 19 mg/ 24 h.

Résumé de l'observation I

Nous présentons dans cette observation, un enfant atteint d'un pseudohermaphrodisme féminin, élevé comme garçon. Il fut hospitalisé pour la première fois en Octobre 1954 à 20 mois, pour une macrogénitosomie précoce. Il n'avait pas à cette époque d'hypertension artérielle. Le diagnostic d'hyperplasie surrénale congénitale fut confirmé par les 17 cétostéroïdes urinaires élevés. En mai 1957, l'enfant fut orienté définitivement vers le sens masculin selon le désir de ses parents, par une ovariectomie.

Pour la première fois, en novembre 57, alors que l'enfant avait 4 ans 1/2, on lui trouva une tension artérielle élevée. Le diagnostic de forme hypertensive de cette hyperplasie surrénale congénitale fut confirmé alors par le dosage des 17 hydroxycorticostéroïdes urinaires qui fut trouvé élevé, et par les chromatographies sur papier des 17 cétostéroïdes urinaires, et des stéroïdes urinaires en C 21.

Dans les 17 cétostéroïdes il y avait une diminution très importante des 17 céto 11 oxygènés par rapport aux 17 céto non oxygénés en 11, et dans les stéroïdes en C 21, une quantité importante de tétra hydro S et de tétra-hydro-désoxycorticostérone.

OBSERVATION II

Jean-Paul T., garçon, 5 ans 7 mois (né le 6.7.53) est hospitalisé dans le service du Dr JEUNE pour gigantisme et macro-génitosomie, le 2.3.59.

Les parents sont en bonne santé.

C'est le cousin des jeunes filles des observations III et IV.

L'enfant est le 3ème d'une fratrie de 4.

L'ainé et le second de sexe masculin, sont morts à la naissance. Il semble qu'ils ne présentaient pas d'anomalie génitale.

La quatrième, une fille de 8 mois, sans malformation génitale présente un petit retard psychomoteur et un strabisme convergent.

Jean-Paul est né après une grossesse normale à 8 mois 1/2. L'accouchement a été spontané et normal. Le poids était de 3.830 grs.

Rien d'anormal ne fut noté à la naissance.

- A 6 mois, le médecin traitant constate que le nourrisson a la taille d'un an.

- A un an l'attention est attirée déjà par la macro-génitosomie.

Il n'est survenu dans les premières années ni troubles digestifs, ni crise de collapsus ou syncopale , ni épisode de deshydratation.

- A 3 ans, on note l'apparition de pilosité pubienne, d'érections.

- A 4 ans, survient de l'acné,

- A 5 ans, la voie mue

Au début de 1959, la tension artérielle est trouvée à 15/9, et l'on constate l'existence d'une glycosurie.

A l'entrée le 2.3.59

. Taille : 148 cms
. L'âge statural est donc de 13 ans pour un âge chronologique de 5 ans 7 mois.
. Poids 42,400 Kg
. Envergure : 151 cms
. Périmètre crânien : 55,5 cms

Examen génital : aspect pubertaire :

. Verge : 8 cms de long, 8,5 cms de circonférence, pigmentée, érectile.

. Testicules : gauche : 2 cms de diamètre,
droit : 3 cms de diamètre,
Présence dans le testicule droit d'une tuméfaction dure, irrégulière de 1 cm de diamètre environ.

. Bourses nettement développées, plissées.

. Pilosité P.II. A = 0
quelques poils péri-anaux.

. Acné généralisée

. Prostate nettement perçue.

. La tension artérielle est à 16,5/10
Le volume cardiaque est normal.

. L'électrocardiogramme (Dr VERNEY) :
axe électrique vertical. Pas de signes d'hypertrophie gauche.

. Le reste de l'examen clinique est négatif. En particulier il n'y a pas d'albumine dans les urines dont l'examen cytologique est normal. On ne retrouve pas la glycosurie précédemment signalée.

Le développement intellectuel est légèrement supérieur à la normale et correspond à un âge de 6 ans, avec un quotidien intellectuel de 105 (Dr KOHLER).

. On note l'éruption des dents de 12 ans.

. Pensant à une hyperplasie surrénale à forme hypertensive, on pratique divers examens :

I - DIVERS EXAMENS PARACLINIQUES SONT ENTREPRIS

- Numération-formule (3.3.59)

G.R. : 4.300.000
G.B. : 7.000
Hb : 13,20 g

P.N. : 63 %
L : 12)
M.M. : 18 (37 %
M. : 7)

- Ionogramme (3.3.59)

. Hématocrite : 37 %
. Cl : 4,15 gr °/oo
. Na : 148 meq
. K : 3,3 meq
. Glycémie : 0,76 g °/oo
. R.A. : 46 vol °/oo
. urée : 0,45 g °/oo

- Sang (5.3.59)

. Protéines totales : 62 g °/oo S/G : 1,2
. Lipémie : 4,75 g °/oo
. Cholestérol : 1,25 g °/oo

- Electrophorèse des protides

. Albumine : 54 %
. globuline $\alpha 1$: 6 %
. globuline $\alpha 2$: 13
. globuline β : 7,5
. globuline γ : 19,5

- Examen ophtalmologique (3.3.59)

F.O. normal, mais tension de l'artère centrale de la rétine : 60

- Electroencéphalogramme

Tracé de veille extrêmement irrégulier et variable. Le tracé de sommeil ne montre pas d'anomalies. Ce tracé n'explique aucune suspicion de lésion organique, mais il s'agit d'un tracé organisé ni comme celui d'un enfant de 5 ans, ni comme celui d'un enfant de 14 ans.

- Détermination du sexe nucléaire (méthode de Moore et Barre)
  Sexe chromatinien négatif.

2 - En raison de la glycosurie antérieurement constatée on pratique :

- plusieurs glycémies à jeun. Elles sont trouvées normales :
  0,76 g °/₀₀ - 0,72 g °/₀₀ - 0,70 g °/₀₀.

- une épreuve d'hyperglycémie provoquée au glucose I.V. sensiblement normale :

glycémie témoin	0,76	60' après	0,75
5' après	1,74	90' après	0,54
45' après	0,98	150' après	0,76

- On pratique également une épreuve d'hypoglycémie provoquée à l'insuline I.V. Trouvée normale avec 2 unités d'insuline I.V.

glycémie témoin	0,72
10' après	0,54
20' "	0,40
40' "	0,62
60' "	0,80
90' "	0,82
120' "	0,70

3 - L'exploration des fonctions surrénaliennes comporte :

A - Le compte des éosinophiles sanguins :

5.3.59 - 80/mm3 sans traitement
17.3.59 - 132/mm3 après 40 unités d'ACTH I.M.
18.3.59 - 180/mm3 après 40 unités d'ACTH I.M.
19.3.59 - 200/mm3 après 20 unités d'ACTH I.M.

Le compte des éosiniphiles est pratiqué pendant le test d'hypoglycémie provoquée :

Avant Insuline : 332/mm3
20 minutes après : 160/mm3
60 minutes après : 288/mm3
120 minutes après : 160/mm3

B - Le dosage des 17 hydroxycorticostéroïdes (17 OHCS) plasmatiques et urinaires avant et après stimulation par l'A.C.T.H.

a) Avant :

17 OH CS plasmatiques : (Méthode de Samuels et Nelson)

Le 10.3.59 : 6,1 microgrammes pour 100 cc de plasma chiffres normaux : 16, limites extrêmes : 5,24.

17 OHCS urinaires (Méthode de Gleen et Nelson)

3.3.59 : 7,8 mg/24 h
4.3.59 : 17,4 mg/24 h
15.3.59 : 24,4 mg/24 h

Chiffres normaux :
chez l'homme : 3 à 9 mg/ 24 h
chez le petit enfant : 0,25 à 2,5 mg/ 24 h.

b) après ACTH :

17 OHCS plasmatiques

. le 16.3.59 : 25 U. I.V. ACTH pour 300 cc de sérum physiologique :

. Avant ACTH : 12,5 microgr./100 cc plasma (normalement : 16 µg moyenne)

. Après 2 heures d'ACTH : 8,75 µg/100 cc plasma (normalement 25 µg de moyenne)

. Après 4 heures d'ACTH : 7,5 g (normalement 35 µg)

. Après 6 heures d'ACTH : 8,5 µg (normalement 45 µg)

Le 24.3.59 50 U I.V. ACTH en perfusion

. Avant ACTH : 6,5 µg/100 cc plasma
. Après 2 heures d'ACTH : 6,5 µg
. Après 4 heures d'ACTH : 6,5 µg
. Après 6 heures d'ACTH : 6,5 µg

17 OHCS urinaires

Le 16.3.59 : 25 U I.V. ACTH en perfusion : 26 mg/ 24 heures

. Après ACTH. I.M. - 40 unités

- Le 17 mars : 19,3 mg/ 24 h
- Le 18 mars : 34,5 mg/ 24 h

C - Le dosage du Pregnanetriol urinaire (Méthode de Bongiovanni)

- Le 3.3.59 : 2,32 mg/ 24 heures
- Le 5.3.59 : 3,62 mg/ 24 heures

Chiffres normaux :
Chez l'adulte : moins de 1 mg/ 24 h
Chez le petit enfant : moins de 0,5 mg/ 24 h.

D - Le dosage des corticoïdes cétogéniques en C 17 (17 K.G.S.) (Méthode de Norymbershi - Appleby)

a) avant ACTH :

. le 3.3.59 : 12 mg/ 24 h
. le 4.3.59 : 40 mg/ 24 h
. le 5.3.59 : 61 mg/ 24 h
. le 7.3.59 : 72,1 mg/ 24 h

Résultats normaux

Chez l'adulte : taux moyen 13 - limites 5 - 20 mg/ 24 h
Chez l'enfant : taux moyen 5 - limites 1 - 15 mg/ 24 h

b) après ACTH 25 U. I.V. dans 300 cc sérum physiologique le 16.3.
17 K.G.S. : 66 mg/ 24 h

. le 17.3.59 - 40 u.ACTH I.M.
17 K.G.S. : 59,5 mg/ 24 h

. le 18.3.59 - 40 u.ACTH I.M.
17 K.G.S. : 97,5 mg/ 24 h

. le 19.3.59 - 20 u.ACTH I.M.
17 K.G.S. : 83 mg/ 24 h

. le 24.3.59 - 50 u.ACTH I.V. en perfusion
17 K.G.S. : 55 mg/ 24 h

E - L'étude des électrolytes sanguins et urinaires avant et après ACTH :

a) - Ionogrammes sanguins

- 10.3.59 - R.A. : 45,3 vol.

avant ACTH Cl : 4,10
K : 3,7
Na : 145
urée : 0,25
osmolarité : 315

19.3.59 - 3 jours d'ACTH : 40 u. 40 u. 20 u. I.M.

RA : 50 vol
Cl : 4 °/oo
K : 3,9 meq
Na : 148 meq
osmol : 330
Glycémie : 0,86 g °/oo

24.3.59 - nouvelle épreuve à l'ACTH
(perfusion de 50 u. I.V.
de 8 h30 ⟶ 14 h30

avant ACTH : Na : 140 meq °/oo
K : 3,3 meq °/oo

après ACTH : Na : 140
K : 3
RA : 48 vol.

b) - Ionogrammes urinaires

17.3.59 - Cl : 167 meq/ 24 h
Na : 192 meq/ 24 h
K : 48 meq/ 24 h

19.3.59 - Cl : 223 meq/ 24 h
Na : 250 meq/ 24 h
K : 70 meq/ 24 h
(après 2 jours 1/2 d'ACTH. I.M.)

c) - Test de Kepler : pour étudier la charge en eau :

5 mars 59 - Elimine en 4 h, 324 cc sur 840 cc ingérés, donc 38 %

14 mars - Elimine en 4 h, 449 cc sur 840 ingérés donc 53 %

- après 2 jours 1/2 d'ACTH I.M.

40 u. le 17.3.
40 u. le 18.3.
40 u. le 19.3.

19 mars 59- élimine en 4 h, 439 cc sur 840 ingérés, donc 52 %

Le test de Kepler reste donc très perturbé malgré l'injection d'ACTH, ce qui prouve un déficit en hydrocortisone.

L'étude parallèle de la densité urinaire est normale.

F - L'étude de la fonction androgénique

- Dosage des 17 cétostéroïdes urinaires :
(méthode de Norymberski-Appleby)

a) - avant ACTH de 7 à 61 mg/ 24 h.

taux normaux

chez l'adulte : taux moyen 8 - 12 - limites : 5 - 20 mg/ 24 h
chez l'enfant : taux moyen 3 - limites : 0,1 - 10 mg/ 24 h.

b) après ACTH

en perfusion : 25 u. I.V. 41,5 mg/ 24 h
50 u. I.V. 40,9 mg/ 24 h

I.M. 40 u. 38,6 mg/ 24 h
56,2 mg/ 24 h

Age osseux : entre 14 et 16 ans
âge statural : 12 ans 9 mois
âge chronologique : 5 ans 7 mois.

G - L'étude des variations de la tension artérielle spontanément et au cours d'ACTH.

- à 16/10 à l'entrée
- Oscille pendant la mise en observation, entre 12,5/8 et 15,5/9,5

1ère épreuve à l'ACTH I.V. (25 mg I.V.) en perfusion de 300 cc le 16.3.59

perfusion de 8 h30 à 14 h30

à 9 h30 : TA 12
10 h30 : TA 13
11 h45 : TA 14
12 h30 : TA 14
13 h : TA 14 l'enfant se plaint de céphalées et de nausées.
14 h : TA 13,5

2ème épreuve à l'ACTH (50 u. I.V. en perfusion) le 24.3.59

	T.A.	Tension artérielle centrale de la rétine
8 h 30	14/9	50 - 60 à 8 h.
9 h 30	14/9,5	
10 h 30	15/10	
11 h 30	15/10	60 - 70 à 11 h 30
12 h 30	15,5/10,5	
13 h 30	15,5/10,5	
14 h 30	14,5/9	60 à 15 heures

H - Des examens plus précis sont entrepris

Chromatographie sur papier des 17 cétostéroïdes urinaires
Chromatographie sur papier des stéroïdes urinaires en C 21

1 - Chromatographie sur papier des 17 Cétostéroïdes urinaires

Sulfoconjugués	: 12, 26 mg/ 24 h
D H E A	: 7 mg/ 24 h
Etiocholanolone	: 1,7 mg/ 24 h
Androstérone	: 3,56 mg/ 24 h
Glycuroconjugués	: 41,83 mg/ 24 h
Etiocholanolone	: 17 mg/ 24 h
Androstérone	: 23,4 mg/ 24 h
11 oxy 17 cétostéroïdes	: 1,43 mg/ 24 h

2 - Chromatographie sur papier des stéroïdes urinaires en 21

Stéroïdes plus polaires	: 0,18 mg/ 24 h	: 4,5 %
THF	: 0,56 mg/ 24 h	: 14,4 %
THE	: 0,45 mg/ 24 h	: 11,5 %
THS	: 2,67 mg/ 24 h	: 69,5 %

4 - On pratique encore une biopsie testiculaire le 26.3.59 - testicule droit.

Le prélèvement d'un fragment de testicule est normal.

Prélèvement d'un fragment du pôle postérieur de consistance nettement différente, et de coloration ocre, différente des tubes séminaux.

Examen histologique : Dr MOURIQUAND

Le testicule est porteur dans une de ses régions, de tubes séminifères à membrane basale hyaline très épaissie dont la paroi n'est constituée que de cellules de Sertoli.

Entre les tubes, quelques cellules conjonctives, quelques vaisseaux, beaucoup d'oedème.

Nettement séparée de cette zone testiculaire et infiltrant le tissu conjonctif, fibreux, de nombreuses travées cellulaires sont présentes, plus ou moins anastomosées, constituées par des éléments à cytoplasme violemment éosinophile, bourré de petits grains éosinophiles aussi, et non chromaffines, à noyaux arrondis, vésiculeux, nucléolés. Ces cellules sont d'allure typiquement endocrine, mais elles subissent par la sclérose environnante des dystrophies telles qu'on renonce à préciser leur origine. Il ne s'agit certainement pas de médullo-surrénale ; leur allure ne rappelle pas bien non plus le cortex surrénalien. A vrai dire, c'est aux cellules de Leydig qu'elles font le plus penser. Nous n'avons pas pu rechercher les graisses, car elles ont été dissoutes par les manipulations.

Les atypies nucléaires que présente souvent ces éléments sont sans doute secondaires à la fibrose. Celle-ci en quelques points est légèrement inflammatoire.

F.S.H. urinaire

Le 10.3.59 : taux inférieur à 6 U.S./ 24 h
Le 11.3.59 : taux légèrement inférieur à 6 U.S./ 24 heures.

5 - Le diagnostic d'hyperplasie surrénale étant porté, on entreprend les épreuves de freination.

Le 10 avril, l'enfant est mis à 50 mg de cortisone I.M. pendant 8 jours, puis à 15 mg d'hydrocortancyl/jour.

A - Les 17 cétostéroïdes urinaires passent de taux oscillant entre 7 et 61 mg/ 24 h à des taux oscillant entre 0,3 et 3,6 mg/ 24 h.

B - Les 17 K.G.S. passent de taux avoisinant 50 mg/ 24 h à des taux de 10 à 1 mg en 12 jours de traitement.

C - Le test de Kepler est répété à plusieurs reprises :

- Le 14.4.59 (sous 100 mg de cortisone I.M.) élimination en 4 h de 85 % de quantité de liquide ingéré (800 cc)
- Le 17.4.59 (sous 50 mg de cortisone I.M.) élimination entre 4 h de 50 % du liquide ingéré.
- Le 20.4.59 (sous 15 mg d'hydrocortancyl), élimination de 113 %.
- Le 24.4.59 (sous 15 mg d'hydrocortancyl) élimination de 52 %.

Il est à noter que du 29 mars au 4 avril l'enfant avait eu un régime déchloruré désodé strict.

. Hypersalé le 5.4. et 6 avril,

. Normal par la suite.

D - La T.A. se maintient, jusqu'à la fin de l'hospitalisation le 24 avril entre 12,5/6 et 14/8.

E - 17 OHCS urinaires : 1,5 mg/ 24 h le 13.5.

L'enfant quitte le service le 25 avril avec un traitement de 15 mg d'hydrocortancyl.

Du 25 avril au 26 juin (15 mg d'hydrocortancyl)

T.A. : 12/6 le 26 juin (trouvée à 16,5 le 5 juin)

17 OHCS urinaires

4,85 mg/ 24 h le 26.5.59
2,8 mg/ 24 h le 7.6.59

17 K.G.S.

10,3 mg/ 24 h le 26.5.
4,4 mg/ 24 h le 7.6.

17 cétostéroïdes

2,84 mg/ 24 h le 26.5.
0,25 mg/ 24 h le 7.6.

Bon état général mais quelques céphalées occipitales, diminution de l'acné, prise de 1 cm en 2 mois 1/2 (taille 149 cms). La pilosité n'a pas progressé. Mais sous cortancyl : hyperpigmentation des aréoles des seins, des coudes, des genoux et des organes génitaux externes.

Du 26 juin au 4 septembre (20 mg d'hydrocortancyl)

T.A. trouvée à 2 reprises à 10,5 et 11
mais le 4 septembre à 13/7.

voix moins grave, pilosité pubienne inchangée.

Examen génital

verge encore érectile - 9 cms de long -
(disparition de la tuméfaction)
pas d'éjaculation nocturne
la pigmentation a diminué

Taille : 149 cms
Poids : 43 Kg

- 17 K.S. = 2,5 mg/ 24 h

- K.G.S. = 3,6 mg

- 17 OHCS : entre 0,27 et 2,45.

Du 4 septembre au 18 décembre

(1 semaine 20 mg/ jour d'hydrocortancyl)
(1 semaine 25 mg/ jour)

- Excellent état général
- T.A. : 12/7,5 (le 18 décembre 1959)

- Dosages hormonaux entre le 2.11.59 et le 10.5.60

17 K.S. urinaires entre 5 et 1,44 mg/ 24 h
17 K.G.S. urinaires entre 4,10 et 22,8 mg/ 24 h
17 OHCS urinaires entre 1,07 et 3,5 mg/ 24 h.

- 8 avril 1960

15 mg d'hydrocortancyl

a fait une rougeole peu intense en février et c'est à ce moment que des dosages des 17 K.G.S. ont été à 22,8 mg/ 24 h.

T.A.: 13/8
Taille : 149,5 cms

Examen génital

testis : 2,8 cms de diamètre
On ne perçoit plus rien dans le testicule droit
pas de pigmentation
pilosité : PII, Axillaire : 1/2

Donc puberté en cours.

Le faciès est nettement arrondi. On note 3 ou 4 vergetures sur la face interne de chaque mollet.

Le 9 Septembre 1960

Traitement 10 mg de cortancyl

- Age chronologique : 7 ans 2 mois
- Taille : 150 cms
- T.A. : 12/6

Examen génital :

Verge : 10 cms de long, érectile
Pilosité pubienne identique, mais augmentation de la pilosité axillaire.
Disparition de l'acné.

Le 29 mars 1961

10 mg d'hydrocortancyl

- Taille 152,5 cms
- Tension artérielle : 12,5/8
- Etat génital inchangé
- Poussée d'acné
- Age osseux : 16 - 17 ans.

Le 11 Octobre 1961 même traitement

- La taille n'a pas changé
- T.A. à 11/5
- plus d'acné

Examen génital : augmentation de la pilosité pubienne, éjaculation nocturne.

- Rien d'autre à signaler depuis la dernière consultation.

Dosage hormonaux

entre le 5.7.60 et le 25.8.61

17 K.S. urinaires : entre 1,47 et 3,28 mg/ 24 h

17 K.G.S. urinaires : entre 2,95 et 9,13 mg/ 24 h

17 OHCS urinaires : 3,16 mg/ 24 h (3.7.60).

OBSERVATION II

Résumé de Jean-Paul T.

Il s'agit dans cette observation, d'un garçon hospitalisé à 5 ans 7 mois pour gigantisme et pseudo-puberté précoce ayant débuté à 1 an. On découvrit à l'examen une tension artérielle élevée. Son âge osseux était très en avance. Les examens hormonaux mirent en évidence une élévation importante des 17 cétostéroïdes urinaires surtout, des corticoïdes cétogéniques en C 17, du Pregnanetriol urinaire et enfin des 17 hydroxycorticostéroïdes urinaires. Le diagnostic d'hyperplasie surrénale congénitale à forme hypertensive fut confirmé par les chromatographies sur papier des 17 cétostéroïdes urinaires et des corticostéroïdes en C 21. La première montra une diminution considérable des 11 oxy 17 cétostéroïdes par rapport aux 17 cétostéroïdes non oxygénés en 11. La chromatographie sur papier des stéroïdes en C 11 montra la présence en quantité importante de tétra-hydro S (THS).

La corticothérapie fit revenir les 17 cétostéroïdes et les 17 hydroxycorticostéroïdes urinaux à la normale et abaissa la tension artérielle.

OBSERVATION III

Jeanine T. 17 ans 1/2 (née le 13 février 1942) a été envoyée à la consultation de l'hôpital Debrousse, pour son syndrome génital en août 1959.

Il n'y a rien à signaler dans les antécédents familiaux, en particulier les parents ne sont pas consanguins. C'est la soeur de l'enfant présenté dans la 4ème observation et la cousine issue de germain de Jean-Paul T. (voir Arbre généalogique page 36).

Jeanine est née à terme, après une grossesse normale. A la naissance on a noté une légère hypertrophie du clitoris.

Pendant sa première enfance, il n'y a pas eu d'incidents pathologiques, en particulier aucun trouble digestif, pas d'épisode de déshydratation, pas de crises de collapsus.

Elle a eu les maladies infectieuses banales de l'enfance. Elle a fait une primo-infection à 13 ans, qui n'a pas été traitée.

Elle était en état de bonne santé habituelle.

Son poids et sa taille ont toujours été très en avance dès les premières années. Sa taille était fixée à 12 ans. Elle a toujours été un peu obèse.

Peu à peu s'est accentuée la masculinisation de l'enfant.

- De l'acné est apparu sur le visage entre 4 et 7 ans, puis s'est étendu sur le dos, au thorax, aux bras, de façon de plus en plus importante jusqu'à 15 ans.

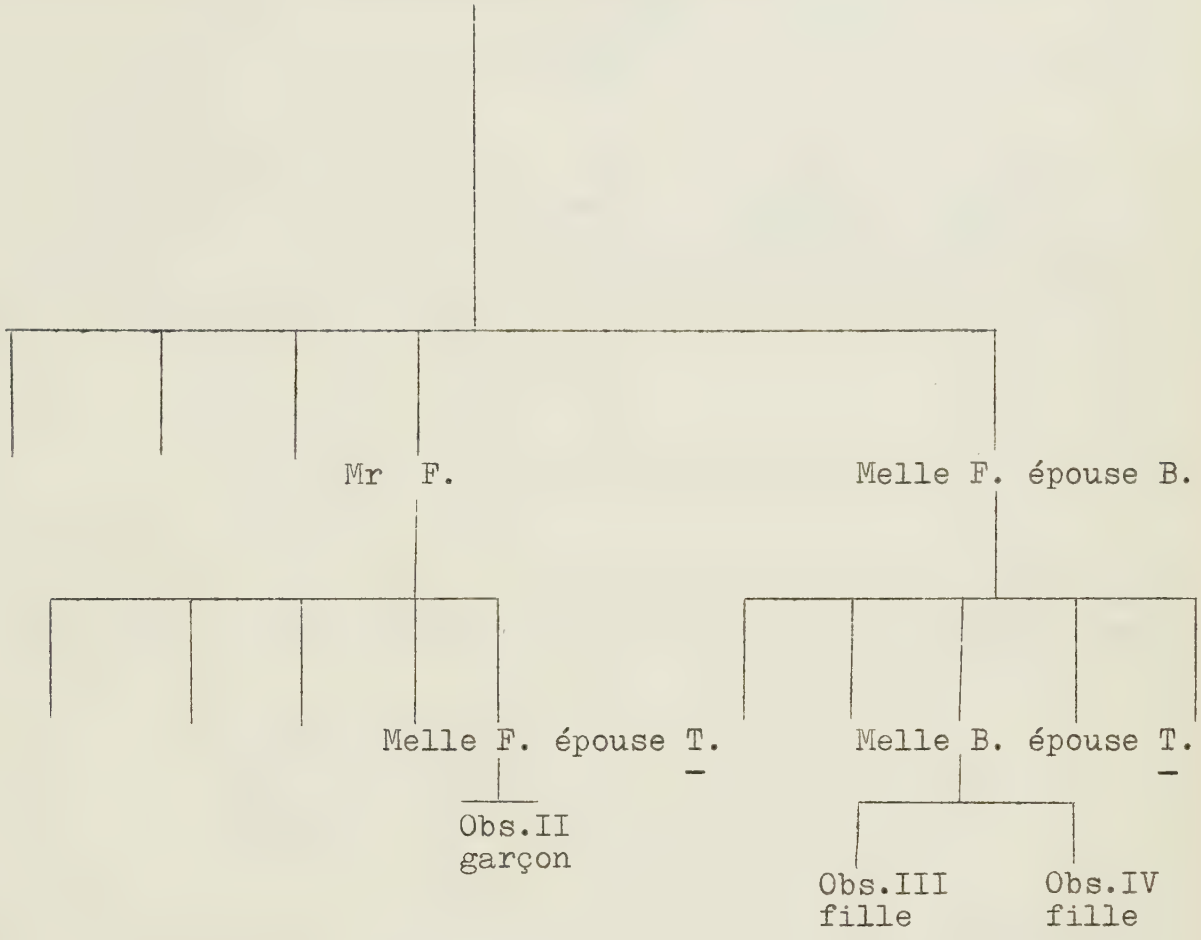
- Des vergetures pourpres sont apparues vers 10 ans sur l'abdomen, les fesses, les lombes, les cuisses.

- Il s'est développé une pilosité d'abord pubienne, puis sur le visage vers 10 ans de type masculin, qui s'est étendue sur le thorax et sur les membres.

Cette pilosité exige un épilage quotidien du visage pendant deux heures, et un rasage au moins hebdomadaire des bras et des jambes.

- La chevelure était abondante et grasse, mais depuis 3 ou 4 mois, la jeune fille perd ses cheveux, dans les régions bitemporales surtout.

ARBRE GENEALOGIQUE



L'étude de cet arbre généalogique montre la double parenté qui existe, entre le garçon atteint d'une macrogénitosomie précoce et les deux soeurs pseudo-hermaphrodites. En effet, les deux cousines germaines ont épousé les deux frères. Cette double parenté était indispensable pour que l'affection apparaisse chez des cousins, puisqu'elle est transmise par un gène hétérozygote.

- la voix a toujours été rauque

- L'hypertrophie clitoridienne, évidente dès la naissance, mais sans poser de problème sur le sexe à déclarer, s'est développée de plus en plus. Elle est fixe depuis 12, 13 ans.

- La jeune fille n'a jamais été réglée, ses seins ne se sont jamais développés.

- La tension artérielle n'avait jamais été prise avant l'hiver 1959 où elle a été prise par hasard. L'enfant n'a jamais eu de dyspnée d'effort, seulement quelques bouffées de chaleur, de crampes dans les mollets, et une impression de doigts engourdis. Elle présentait des céphalées, occipitales, nocturnes, assez rares, depuis quelques années.

Elle n'avait aucun trouble du fonctionnement oculaire.

Elle a présenté un développement intellectuel normal.

A l'examen le 22 juillet 1959

La jeune fille se présente avec une stature masculine, avec une acné et une pilosité extraordinaires qui la rendent véritablement "hideuse".

- Age chronologique - 17 ans 6 mois
- Poids : 63,400 Kg
- Taille 147,75 cms
- Envergure : 157,5 cms
- Segment inférieur : 71,5 cms

Acné qui occupe toute la surface du visage, de la partie haute de la poitrine et du dos. Il y a des cicatrices d'acné qui donnent à la peau un aspect très irrégulier. La peau est grasse.

Hirsutisme intense : Tout le thorax et l'abdomen sont recouverts d'une pilosité importante. Sur les membres, bras et jambes rasés de près, cette pilosité est abondante. Sur l'abdomen elle rejoint sans discontinuité la région pubienne (P III)
Pilosité axillaire : A III.

Chevelure peu abondante avec des "golfes" temporaux. Il y a de nombreuses pellicules.

Voix grave. Le cartilage thyroïde est nettement développé.

La musculature est très développée, surtout des deltoïdes. Quelques vergetures pourpres sur les cuisses et les hanches.

Examen génital

. Clitoris long de 8,5 cms avec 8 cms de diamètre.
. Prépuce recouvrant la moitié supérieure du gland.

. A la face inférieure du gland, frein, avec une gouttière centrale qui dessine à la partie supérieure une vrai cavité puis s'estompe, et se perd dans la partie antérieure de la vulve.
. Latéralement prennent naissance deux autres replis muqueux qui se perdent dans les grandes lèvres.
. Fusion labioscrotale importante avec enfouissement du sinus urogénital.

Erections très irrégulières ; certains jours nulles, parfois fréquentes. Elles sont indolores.

Seins : pas de glande
aréoles brunâtre de type masculin de 2 cms de diamètre.

Tension artérielle : 18/11

Coeur : pointe perçue hors de la ligne mammelonnaire.
En scopie, gros ventricule gauche.

Examen clinique négatif par ailleurs.

Des examens paracliniques sont entrepris :

- Examen oculaire :
  . vision des deux yeux : 10/10
  . Fond d'oeil normal
  . Tension artérielle centrale de la rétine : 100

- Electrocardiogramme :
  . Zone transitionnelle en V4
  . Pas de prépondérance gauche anormale

- Radiographie thoracique :
  . Calcifications du hile gauche
  . Gros ventricule gauche

- Radiographie des membres :
  . soudure totale

- Ionogramme sanguin : 22.8.59
  . Résistivité : 68,8
  . Hématocrite : 47 %
  . Na : 138 meq/l
  . K : 3,45 meq/l
  . R.A. : 69,5 vol °/oo
  . Cl : 3,92 g °/oo
  . protéines : 70 g °/oo
  . urée : 0,17 g °/oo
  . osmolarité : 318 milliosmols
  . Calcémie : 100 mg °/oo
  . Phosphore minéral : 16 mg °/oo
  . Phosphatases alcalines : 2 unités Bodansky
  . Cholestérol : 2,25 g °/oo

- On pratique des dosages hormonaux

  - Dosage des 17 cétostéroïdes urinaires (17 C.S.) entre 86 et 58 mg/ 24 h
  - Dosage des corticoïdes cétogéniques en C 17 (17 K.G.S.) entre 70 et 50,5 mg/ 24 h
  - Dosage des 17 hydroxycorticostéroïdes urinaires entre 34,7 et 20,8 mg/ 24 h

- Deux chromatographies sur papier des 17 cétostéroïdes urinaires sont réalisées le 28 juillet 1959 et le 29 juillet. (Dr J. Bertrand - Dr B. Loras)

Le 28 juillet 1959

Sulfoconjugués	: 48,4 mg/ 24 h
D H E A	: 19,5 mg/ 24 h
Etiocholanolone	: 14,8 mg/ 24 h
Androstérone	: 14,1 mg/ 24 h
Glycuroconjugués	: 19,47 mg/ 24 h
Etiocholanolone	: 5,6 mg/ 24 h
Androstérone	: 10,13 mg/ 24 h
11 oxy 17 cétostéroïdes	: 3,74 mg/ 24 h
11 hydroxy-étiocholanolone	: + +
11 hydroxyandrostérone	: +
11 céto-étiocholanolone	: +
11 céto-androstérone	: -

Le 29 juillet 1959

Sulfoconjugués	: 102,63 mg/ 24 h
D H E A	: 33,13 mg/ 24 h
Etiocholanolone	: 36,5 mg/ 24 h
Androstérone	: 33 mg/ 24 h
Glycuroconjugués	: 4,95 mg/ 24 h
Etiocholanolone	: 0,98 mg/ 24 h
Androstérone	: 1,38 mg/ 24 h
11 oxy 17 cétostéroïdes	: 2,59 mg/ 24 h
11 hydroxy-étiocholanolone	: + +
11 hydroxyandrostérone	: +
11 céto-étiocholanolone	: +
11 céto-androstérone	: -

- On réalise également une chromatographie sur papier des stéroïdes urinaires en C 21. (Dr J. Bertrand - Dr B. Loras)

Stéroïdes plus polaires	: 1,53 mg/ 24 h	: 7,5 %
THF	: 0,91 mg/ 24 h	: 27,5 %

THE	: 0,17 mg/ 24 h	: 16,1 %
THS	: 2,45 mg/ 24 h	: 48,6 %
TH DOC	: 0,28 mg/ 24 h	: 5,5 %

- On fait un test à l'amphénone les 7 et 8 août 59 avec des dosages de contrôle dans les jours précédents.

Le 7 août et le 8 août, Jeanine prend à 7 h; 13 h, 19 h et 24 h, 3 comprimés chaque fois d'amphénone (3gr par jour). La tension artérielle est prise avant, pendant et après le test :

	17 C.S.	17 K.G.S.	17 OHCS	Pregnanetriol	T.A.
Du 5 au 6 Août Contrôle	72,7 mg/24 h	59,6 mg/24 h	24,4 mg/24 h		5 août matin 15/9 soir 15,5/9
Du 6 au 7 Août Contrôle	73 mg/ 24 h	56 mg/ 24 h	27,8 mg/24 h	5,4 mg/24 h	6 août matin 15/9 soir 16/9
Du 7 au 8 Août Amphénone	114,1 mg/24 h	98,3 mg/24 h	56,9 mg/24 h		7 août matin 16/9,5 soir 15/9
Du 8 au 9 Août Amphénone	132,7 mg/24 h	178 mg,5/24 h	76,1 mg/24 h		le 8 août matin 15,5/8 soir 15,5/8,5
9 au 10	106 mg/ 24 h	190 mg/ 24 h	64 mg/ 24 h		le 9 16/9

Ce test à l'amphénone a entraîné une augmentation très nette de l'excrétion des stéroïdes, mais a peu modifié la tension artérielle.

La jeune fille est mise au cortancyl, aux doses suivantes :

Du 24 au 31 août : 40 mg
Du 31 août au 7 sept: 35 mg
Du 7 au 14 septembre: 30 mg
Du 14 au 21 sept. : 25 mg

- Elle est revue le 19 Septembre 1959

La transformation est spectaculaire, aussi bien physique que psychique , la jeune fille étant beaucoup plus ouverte.

Il y a eu cessation de toute érection clitoridienne, après 8 jours de traitement. Clitoris flacide, long de 6 cms.

- Acné : aucun élément nouveau, après 8 jours de traitement et cicatrisation des éléments en évolution.

- Cheveux : chute arrêtée presque totalement ; petite repousse sur les régions temporales.

- Pilosité faciale : amélioration de 50 %. Les poils sont moins durs, plus fins. L'épilage n'est plus quotidien.

- Tension Artérielle : 16/12

- L'amélioration des dosages hormonaux a été aussi très rapide. En 6 jours, les 17 cétostéroïdes urinaires sont tombés à 6 mg,3, les 17 K.G.S. à 16,9 mg/ 24 h et les 17 OHCS à 8,8 mg/ 24 h.

- apparition de menstruations le 30 Octobre 59, renouvelées depuis. Les seins ont commencé un très léger développement.

- Depuis cette date, la jeune fille prend régulièrement son traitement de cortancyl, qui a été progressivement abaissé à 5 mg/ 24 h.

Avec cette dose les dosages restent normaux. Ils sont pratiqués régulièrement tous les 3 mois.

17 cétostéroïdes urinaires :

D'Octobre 59 à février 61, entre 5 et 1,8 mg/ 24 h

17 K.G.S. urinaires, pendant les mêmes dates :

de 5 à 10 mg/ 24 h

17 OHCS : entre 4 et 8 mg/ 24 h.

Revue en avril 1962 - Depuis quelques mois, les 17 cétostéroïdes ont tendance à remonter, et sont autour de 8 mg/ 24 h, et les 17 K.G.S. entre 15 et 21 mg/ 24 h.

- La tension artérielle se maintient autour de 14,5, 15,7.
- L'hirsutisme est beaucoup moins important, mais existe toujours et nécessite une séance d'épilage quotidien.
- Seins : 4 cms de glandes.

OBSERVATION III

Résumé de Jeanine T.

Nous avons présenté une jeune fille de 17 ans atteinte d'une pseudohermaphrodisme ayant débuté à la naissance par une hypertrophie clitoridienne. Ce pseudohermaphrodisme assez sévère, accompagné d'un hirsutisme très important, ne fut pas soigné jusqu'à 17 ans, âge où l'on constata "par hasard" une tension artérielle élevée. Les examens pratiqués confirmèrent le diagnostic d'hyperplasie surrénale congénitale à forme hypertensive.

En effet les 17 cétostéroïdes urinaires et les 17 hydroxy-corticostéroïdes urinaires étaient très élevés.

D'autre part, la chromatographie sur papier des 17 cétostéroïdes urinaires montra une baisse importante des 11 oxy 17 cétostéroïdes, et la chromatographie sur papier des stéroïdes urinaires en 21 montre du Tétra-Hydro S et du Tétra-Hydro Doc en quantité assez importante. Le traitement de cortancyl, fit baisser les dosages hormonaux, mais la tension artérielle, après avoir baissé de 1 ou 2 cms de Hg, resta à des taux au-dessus de la normale. L'hirsutisme diminua mais ne disparut pas, et la puberté féminine commença 2 mois après le début du traitement.

OBSERVATION IV

Thérèse T., soeur de Jeanine, 16 ans 4 mois (née le 19 avril 1943) est adressée à la consultation en même temps que sa soeur pour son syndrome génital.

La grossesse a été normale. L'enfant est née à terme, aucune anomalie n'a été constatée à la naissance.

Pendant sa première enfance, elle a fait un épisode digestif, à 5 mois, après une erreur alimentaire (ingestion de lait non bouilli).

Elle a eu une bronchopneumonie à 2 ans.

A 7 ans, elle a eu successivement rougeole, coqueluche et varicelle.

A l'âge de 12 ans, conjonctivite avec ulcération de la cornée.

A 14 ans elle a présenté des adénopathies sus claviculaires tuberculeuses, fistulisées, traitées par rimifon pendant 2 ans.

L'affection a débuté à 2 ans après sa bronchopneumonie :

Il y a eu une augmentation progressive du volume du clitoris, accompagnée d'une croissance rapide exagérée par les affections successives.

L'arrêt de la croissance est tout récent.

Elle a de l'acné.
Elle a présenté une pilosité pubienne, plus tardive vers 10 ans, et faciale vers 12 ans, nécessitant comme sa soeur un long épilage quotidien du visage. Puis est apparue une pilosité des membres.

Elle a toujours eu une voie grave.
Elle n'a jamais été réglée.

A l'examen, le 22 juillet 59, elle est un peu moins trapue et masculine que sa soeur, mais on est cependant frappé par son élargissement des épaules, son hypertrophie musculaire.

Taille : 157,75 cms
Envergure : 170 cms
Segment inférieur : 76,5 cms
Poids : 62,700 Kg

Acné généralisée, évoluant par poussées.

Pilosité : pilosité pubienne de type masculin. P.III axillaire : A III
Une centaine de poils sur la poitrine et sur les épaules.

Cheveux : pellicules abondantes, "golfes temporaux".

Seins : pas de glandes, aéroles de 2 cms de diamètre.

Voix grave avec développement moyen du cartilage thyroïde.

Examen génital

Clitoris de 7 cms de long, 8 cms de diamètre, nettement hypertrophié ; développement très important du gland. Pas de prépuce qui le recouvre.

Frein qui part du sommet, fermé par une gouttière centrale sur toute la longueur. Vulve non fermée. Il n'y a aucune fusion labiale. Il y a deux orifices vulvaire et urétral.
Il y a 2 ou 3 érections par jour, non douloureuse.

Quelques vergetures blanchâtres sur les cuisses

Tension artérielle 14,5/9.

L'examen clinique est par ailleurs négatif.

- On entreprend des examens paracliniques

- Examen oculaire,
  . vision de l'oeil droit et de l'oeil gauche : 10/10
  . fond d'oeil normal
  . tension de l'artère centrale de la rétine : 40

Electrocardiogramme normal

Radiographie thoracique : importantes calcifications des hiles. Chancre calcifié sous claviculaire droit.

Ionogramme sanguin (22.8.59)

Résistivité : 68,9
Hématocrite : 45 %
Na : 142 meq

K : 3,40 meq
R.A. : 74 vol
Cl : 107 meq
Protéines : 73 g °/oo
Urée : 0,23 g °/oo
Osmolarité : 322

Cholestérol sanguin : 1,99 g °/oo
Phosphore minéral : 15 mg °/oo
Phosphatases alcalines : 15 U.B.
Calcémie : 100 mg °/oo

- On pratique des dosages hormonaux

17 cétostéroïdes urinaires
entre 48 et 76 mg/ 24 h

17 K.G.S. urinaires
entre 19 et 50 mg/ 24 h

17 OHCS urinaires
entre 14 et 25 mg/ 24 h.

Une chromatographie sur papier des 17 cétostéroïdes urinaires est réalisée : (28.7.59) (Dr J. Bertrand - Dr B. Loras)

Sulfoconjugués : 45,87 mg/ 24 h
D H E A : 10,75 mg/ 24 h
Etiocholanolone: 21,3 mg/ 24 h
Androstérone : 13,82 mg/ 24 h

Glycuroconjugués : 11,36 mg/ 24 h
Etiocholanolone : 1,96 mg/ 24 h
Androstérone : 6,90 mg/ 24 h

11 oxy 17 cétostéroïdes : 2,50 mg/ 24 h
11 hydroxyandrostérone : 0,45 mg/ 24 h
11 céto-étiocholanolone : 0,54 mg/ 24 h
11 céto-androstérone : 0 mg/ 24 h
11 hydroxyétiocholanolone : 1,73 mg/ 24 h

On fait une chromatographie sur papier des stéroïdes urinaires en 21 : (Dr J. Bertrand - Dr B. Loras)

Stéroïdes plus polaires	: 0,39 mg/ 24 h	: 6,6 %
THF	: 1,24 mg/ 24 h	: 20,6 %
THE	: 1,46 mg/ 24 h	: 24,2 %
THS	: 2,63 mg/ 24 h	: 49,6 %
TH DOC	: 0,22 mg/ 24 h	: 4,1 %

Le test à l'amphénone est pratiqué le 7 et le 8 août 59. Pendant ces 2 jours, Thérèse prend à 7 h, 13 h, 19 h, 24 h, 3 comprimés d'amphénone (3 grs par jour).

	17 C.S.	17 K.G.S.	17 OHCS	T.A.
5 au 6 août Contrôle	61 mg/ 24 h	38,5 mg/ 24 h	16,5 mg/ 24 h	le 5 matin 13/7 soir 12/6,5
6 au 7 août Contrôle	56 mg/ 24 h	38,5 mg/ 24 h		le 6 matin 13/7 soir 12/6
7 au 8 août sous amphénone	130,5 mg/ 24 h	86,9 mg/ 24 h		le 7 matin 13/7 soir 13/7
8 au 9 août sous amphénone	216,5 mg/ 24 h	272 mg/ 24 h		le 8 matin 12,5/7 soir 10,5/6
9 au 10 août	178 mg/ 24 h	284 mg/ 24 h		le 9 11/9

La jeune fille est mise au cortancyl, et rimifon aux doses suivantes :

Du 24 au 31 août : 40 mg/ 24 h
Du 31 août au 7 septembre : 30 mg/ 24 h
Du 7 au 14 septembre : 25 mg/ 24 h
Du 14 septembre au 21 septembre : 20 mg/ 24 h

Elle est revue le 19 septembre

Le traitement entraîne dès le début quelques brûlures gastriques, qui ont maintenant disparu.

. La pilosité faciale est améliorée de 50 %

. Au niveau des jambes, la pilosité est très discrète
. Même pilosité abdominale
. Aucun élément nouveau d'acné
. Téguments moins gras
. La voix est moins grave
. Clitoris abattu, long de 5 cms, beaucoup moins large, aucune érection depuis le début du traitement
. T.A. : 14/9.

- L'amélioration des dosages hormonaux est aussi très importante. En moins d'une semaine ils sont revenus à la normale.

Le 29.8.59

17 cétostéroïdes urinaires : 4,38 mg/ 24 h

17 K.G.S. urinaires : 10,5

17 OHCS urinaires : 9,7

- Le cortancyl a alors été baissé à 15 mg

- En novembre : apparition des premières menstruations et les seins se développent très légèrement.

- Le cortancyl a été progressivement ramené à 5 mg/ jour, dose à laquelle elle le prend actuellement.

Depuis le mois de novembre 1959, les dosages de 17 C.S faits tous les trois mois ont montré des taux entre 0,8 et 5 mg/ 24 h.

Les 17 K.G.S. se maintiennent entre 2,6 et 10 mg/24 h

Les 17 OHCS entre 9,7 et 2,9 mg/ 24 h

- La tension artérielle se maintient autour de 12,5/7 à 13/7,5

- L'hirsutisme n'a pas disparu, et nécessite toujours rasage et épilage, mais c'est du duvet.

OBSERVATION IV

Résumé de Thérèse T.

Il s'agit d'une jeune fille (la soeur de notre observation N°3) atteinte d'un pseudohermaphrodisme féminin qui a commencé à se développer à 2 ans. Elle n'a été examinée pour son syndrome génital qu'à l'âge de 16 ans. C'est à cette date qu'on lui a trouvé une tension artérielle un peu élevée. Le diagnostic d'hyperplasie surrénale congénitale à forme hypertensive a été confirmée d'une part par l'élévation des 17 cétostéroïdes urinaires et des 17 hydroxycorticostéroïdes urinaires, d'autre part par les chromatographies sur papier qui ont montré la diminution importante des 11 oxy 17 céto, et la présence en quantité notable de Tétra-Hydro S et de Tétra-Hydro Doc. Le traitement de cortancyl améliora l'hirsutisme et fit apparaître les premières règles et un début de développement des glandes mammaires. La tension artérielle s'est un peu diminuée.

OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

(Résumées)

I - LES OBSERVATIONS TYPIQUES -

1 - EBERLEIN et BONGIOVANNI - 1955 - (30)

Les auteurs rapportent le cas d'une fillette de 8 ans, présentant une pseudo-hermaphrodisme féminin et une hypertension artérielle.

Ils trouvèrent dans le sang des

. 17 hydroxycorticostéroïdes plasmatiques élevés : (17 OHCS)

24,7 ɣ/100 ml de plasma dans la fraction libre
53,3 ɣ/100 ml de plasma dans la fraction conjuguée.

. La chromatographie sur papier révèla dans le plasma :

dans la fraction libre, une substance identique au composé S
dans la fraction conjuguée, une substance identique au Tétra Hydro S.

Il n'y avait pas de composé F (hydrocortisone) ou de métabolites de F.

Dans les urines, ils trouvèrent :

Pour les stéroïdes en C 21

- Tétra Hydro S : 18 mg/ 24 h
- Prégnanetétrol: 8,8 mg/ 24 h
- Prégnanetriol : 6,6 mg/ 24 h
- Tetra hydrodésoxycorticostérone : 0,45 mg/ 24 h
- Pas de stéroïdes oxygénés en 11.

Pour les stéroïdes en C 19

- Déhydro-épiandrostérone : 0,61 mg/ 24 h
- Androstérone : 5,73 mg/ 24 h
- Etiocholanolone : 20,27 mg/ 24 h
- Pas de 17 cétostéroïdes 11 oxygénés.

Les stéroïdes anormaux disparurent en même temps que l'hypertension par un traitement à l'hydrocortisone, et furent remplacés par des métabolites de F.

2 - BRICAIRE et coll. - 1958 (16 bis)

Les auteurs rapportent l'observation d'un garçon de 12 ans présentant un hyperdéveloppement génital accompagné d'une hypertension et d'une pigmentation. Il y a peut être des ancédents collatéraux mais on n'a pas de preuve.

. De 4 à 6 ans, l'enfant a présenté une croissance très rapide (105 cms à 144 cms), puis à partir de 6 ans la taille grandit lentement.

. En même temps que l'accélération de la croissance se développe une pseudo-puberté précoce :

- apparition de pilosité d'abord aux membres inférieurs puis au thorax et au pubis à 8 ans,
- la voix devient grave,
- la peau devient pigmentée, avec accentuation de la pigmentation aux zones normalement pigmentées,
- macrogénitosomie, et érections fréquentes.

. A l'examen à l'entrée, les auteurs remarquent également : une taille petite : 1 m 48, l'aspect athlétique avec une musculature très développée, macrogénitosomie, mais testicules petits, et surtout une tension artérielle variant entre 14/9 et 17/11.

. Les examens paracliniques révèlent :

. une malformation urinaire : rein droit double par indépendance du groupe caliciel supérieur, avec deux uretères droits.

. des radios osseusses ayant l'aspect de celles d'un adultes.

. dosages humoraux normaux.

. Des dosages hormonaux sont pratiqués :

17 cétostéroïdes urinaires :

- avant traitement de 35 à 60 mg/ 24 h

- après ACTH (100 mg en 24 h) : 43 mg/ 24 h.
- après cortisone (200 mg pendant 3 jours) 6,5 mg/24 h

Chromatographie des 17 cétostéroïdes urinaires :

- Déhydro-épiandrostérone : 30 %
- Androstérone + Etiocholanolone : 57 %
- 11 céto-androstérone et) 12 %
  11 céto-étiocholanolone)

- Pregnanetriol : Présence
- Pregnanediol : 14,2 mg/ 24 h
- Oestrogènes : 56 µg/ 24 h
- Glycuronides Butylo-Solubles : 48,1 mg/ 24 h
- 17 OHCS urinaires : 47,4 mg/ 24 h.

- La chromatographie sur papier des 17 OHCS urinaires montra THS.

- La corticothérapie (cortisone buccale : 50 mg puis 25 mg par jour, puis prednisone, 20 mg par jour) entraîna une diminution lente de la tension artérielle à 13,5/9 (en 13 mois), et un début de puberté, et un retour à la normale des dosages hormonaux:

- 17 C.S. : 4,5 mg/ 24 h
- 17 OHCS : 3,8 mg/ 24 h.

3 - DREYFUS et coll. - 1959 (28-1)

Il s'agit d'un garçon de 6 ans, qui présente aussi une pseudo-puberté précoce, avec gigantisme - (poids et taille de 12 ans) et une tension artérielle entre 13/8 et 15/8 pendant l'observation.

Des examens de l'urine et du plasma sont pratiqués :

Etude de l'urine :

Avant traitement	Après 4 jours de 9 fluoro-hydro-cortisone	Repos 5 Jours	ACTH 3 jours
17 cétostéroïdes : 16mg/24h	7	18	17
17 OHCS : 30 mg/ 24 h	12	30	64
C R T : 45 mg/ 24 h	30	40	75
Oestrogènes : 18 µg	10 µg	traces	
FSH < 5U.S./24 h			
Pregnanediol : 2,5mg/24 h	2,5 mg		
Pregnanetriol : 4,2mg/24 h	3,8mg/24h	3,8	3,8
Aldostérone : 8 γ	8	8	8

Chromatographie des stéroïdes urinaires en C 21

3 taches : 2 plus polaires en petite quantité : THE : 1,5 %
THF : 4,5 %
La 3ème, THS : 95 %

Chromatographie des stéroïdes en C 19

Isoandrostanolone : 8,7 %
Déhydro-épiandrostérone : 20,6 %
Androstérone + Etiocholanolone : 39,5 %
17 céto 11 oxygénés : 19,2 %
Non identifiés : 12 %

Etude du plasma

17 OHCS libres : 800 γ/100 ml
conjugués : 52

Cortocoïdes réducteurs totaux (C.R.T.)

libres : 1150 γ/100 ml
conjugués : 150 γ/100 ml

Chromatographie sur papier des corticoïdes libres

3 taches : substance S 720 γ/100 ml
substance Q (Doca) 220 γ/100 ml
substance B 120 γ/100 ml

Etude des stéroïdes en C 21 dans les urines de 6 jours

après 2 mois de cortancyl et 1 semaine de repos.

C.R.T. : 150 mg
17 OHCS : 128 mg

Chromatographie sur gel de silice :

THE + THF = 12 %
THS = 72 %
THA + THB = 7,6 %
allo TH DOC + DHA allo THA : 7 %

4 - 5 - 6 - ORVILLE GREEN, MIGGON, WILKINS - 1960 (73)

- 1° Cas - J.F. garçon

Pseudo puberté précoce et hypertension artérielle. Sa mère avait noté à la naissance le pénis anormalement développé qui s'était progressivement agrandi depuis, avec des érections fréquentes.

Pilosité pubienne à 2 ans, et voix grave à 2 ans 1/2. Croissance toujours très en avance.

Première hospitalisation à 3 ans 1/2.

On note en plus, l'acné. Les testicules sont infantiles, et l'on perçoit la prostate.

. L'âge osseux est de 11 ans, l'âge statural de 7 ans.

. La tension artérielle trouvée à 13/9, mais il n'y a aucun signe clinique d'hypertension.

. L'enfant est très pigmenté.

. Examens des fonctions de régulation du glucose et des électrolytes normaux.

. 17 cétostéroïdes urinaires entre 11,4 et 20,7 mg/ 24 h après ACTH (par voie I.M. pendant 3 jours) 8,1 à 16,3 mg/ 24 h.

. Pregnanetriol urinaire : 3,3 mg/ 24 h.

. La cortisone fit tomber la tension artérielle en deux semaines à 10,5/6,5, et les 17 cétostéroïdes urinaires à des taux oscillant entre 0,8 et 4,5 mg/ 24 h. L'enfant fut maintenu sous cortisone (37,5 mg par voie I.M., tous les 3 jours) pendant 3 ans.

La pigmentation diminua beaucoup. L'âge osseux progresse jusqu'à 12 ans 1/2 et les testicules commencèrent à se développer.

Pendant 2 ans, l'enfant eut ensuite un traitement très irrégulier.

Deuxième hospitalisation à 8 ans

L'enfant est alors très pigmenté.

L'âge osseux est de 12 ans 1/2 et l'âge statural de 12 ans 1/2 également.

La T.A. est de 13/8

- 17 cétostéroïdes urinaires entre 6,1 mg et 13,7 mg/ 24 h. non modifiés par l'A.C.T.H.

- 17 OHCS urinaires : 73,5 mg/ 24 h. à peine modifiés par ACTH.

Erectionnement des 17 OHCS :

67,5 mg/ 24 h de THS, THE + THF = 0
après ACTH : 70,8 mg/24 h de THS, THE + THF = 0.

T.H. Desoxycorticostérone : 1 mg/24 h
2,8 mg/24 h après ACTH.

Prégnanetriol : 7,7 mg/ 24 h.
16,9 mg/ 24 h. après ACTH.

Une nouvelle thérapie de cortisone orale (12,5 mg - 3 fois par jour) fit tomber les 17 cétostéroïdes urinaires entre 1,5 et 4,8 mg/ 24 h.

- 2° Cas - J.J. Jeune femme de 29 ans

Première hospitalisation à 22 ans. On avait noté alors:

. Puberté précoce féminine à l'âge de 7 ans,

. Hypertension artérielle à 14/8 dès 7 ans avec des céphalées,

. Mariée à 18 ans,

. A 20 ans, apparition d'un hirsutisme banal, des membres et pubien s'étendant jusqu'à l'ombilic. En même temps la tension s'élevait jusqu'à 21/13.

A l'examen, les seins étaient bien développés.

. La muqueuse vaginale et les petites lèvres montraient une bonne imprégnation oestrogénique.

. La musculature était bien développée,

. et le clitoris légèrement hypertrophié, mais il n'y avait pas de fusion des grandes lèvres.

Ionogramme normal.

- 17 C.S. urinaires : 33 mg/ 24 h. de moyenne.

La cortisone fit baisser les 17 cétostéroïdes à 5 mg/ 24 h et la tension artérielle à 14/10 en 9 jours.

Pendant 6 ans 1/2, la cortisone buccale (12,5 mg 3 fois par jour) prise régulièrement maintient une tension artérielle et des 17 cétostéroïdes normaux ; il persiste de l'hirsutisme, puis le traitement fut arrêté 6 mois par la malade.

Deuxième hospitalisation à 29 ans

T.A. : 19/15

- 17 cétostéroïdes : jamais supérieurs à 5,6 mg/ 24 h.
après ACTH : 3,9 mg/ 24 h.

- Prégnanetriol : 2 à 2,2 mg après ACTH
- THS : 22,4 mg/ 24 h et 49,3 mg/ 24 h après ACTH
- THE + THF : 4,4 mg/ 24 h et 4,2 mg/ 24 h après ACTH
- THDoc : 0,2 mg/ 24 h et 1,5 mg/ 24 h après ACTH

La cortisone fut rétablie et la tension artérielle revint à la normale.

- 3° Cas - A.A. Soeur de J.J. 47 ans

. Puberté à 12 ans. Mariée à 17.

. Hirsutisme facial et corporel apparu à 15 ans.

. Hypertension artérielle reconnue depuis l'âge de 20 ans.

De 20 à 40 ans, pas de traitement et tension artérielle variant entre 20 et 28 mm Hg.

Après 40 ans, des traitements variés furent sans effet, puis elle fut mise par son médecin, sans examen préalable à la cortisone, pendant 3 mois, 25 mg, 3 fois par jour, puis 2 fois par jour. La tension artérielle s'abaissa à 14. L'hirsutisme décrut un peu.

A l'entrée :

. Obésité modérée ; pas de vergetures.

. Abondante pilosité axillaire, faciale, des membres et pubienne s'étendant jusqu'à l'ombilic.

. Il n'y a pas d'hypertrophie clitoridienne

. Tension artérielle : 17,5/11.

. Au fond d'oeil : vaisseaux tortueux, sans exsudats, ni hémorragies.

17 cétostéroïdes : sous cortisone 3,6 et 2,5 mg/ 24 h

Arrêt de la cortisone.

Après 2 semaines d'arrêt : la tension artérielle est à 19/11 et les 17 cétostéroïdes à 6,4 mg/ 24 h.

Au bout de 8 semaines d'arrêt :

- Tension artérielle 19/11

- 17 cétostéroïdes : 2,9 mg/ 24 h.
- Prégnanetriol : 1,1 mg/ 24 h.
- Tétra Hydro S : 3,3 mg/ 24 h.
- Tétra Hydro E + Tétra Hydro F = 0,6 mg/ 24 h.
- Tétra hydro-désoxycorticostérone : 0,8 mg/ 24 h. (THDoc)

ACTH retard, après le 2ème jour :

- 17 cétostéroïdes : 20 mg/ 24 h
- Prégnanetriol : 11,2 mg/ 24 h
- THS : 68,8 mg/ 24 h
- THE + THF : 8,2 mg/ 24 h
- TH Doc : 0,6 mg/ 24 h.

Un nouveau traitement de cortisone fut institué et en 4 semaines la T.A. fut ramenée à 14/10.

OBSERVATIONS TYPIQUES PROBLABLES, MAIS NE COMPORTANT PAS D'ETUDE BIOLOGIQUE COMPLETE

7 - SHEPARD et coll. - 1951 (88)

Garçon de 2 ans 1/2, présentant une pseudo-puberté précoce avec croissance exagérée et hypertension.

La croissance commença à s'accélérer à 10 mois, puis se développa une pseudo-puberté précoce avec pilosité pubienne, développement du pénis, voix grave.

Développement musculaire.

Un cousin de l'enfant semble aussi avoir un sydrome génital avec hypertension.

A l'examen : Tension artérielle : 20/12, mais pas de signes fonctionnels d'hypertension, seulement au fond d'oeil, artères tortueuses.

. Taille de 112 cms (âge statural : 5 ans 1/2)
âge osseux : 10 ans).

. Malformation urinaire : double uretère à droite.

. 17 cétostéroïdes urinaires entre 14 et 39 mg/24 h.

. F.S.H. inférieurs à 5 U.S./ 24 h.

La parotomie gauche avec biopsie :

Hypertropie diffuse de la surrénale gauche avec augmentation de la réticulée et de la glomérulée.

2 semaines après l'intervention :

Acétate de cortisone à 40 mg/jour.

La tension artérielle fut ramenée en 13 jours à 12/6.

Au bout d'un mois, le traitement est baissé à 20 mgs 1 mois, puis à 10 mgs pendant 2 mois, et l'enfant reçoit ensuite 10 mgs 1 jour sur 2. A cette dose, la tension artérielle est demeurée basse, cependant il y a une légère augmentation le dernier mois.

Les 17 cétostéroïdes sont tombés à moins de 1 mg/24 h. La croissance s'est ralentie.

8-9-10 - WILKINS et Coll. - 1951-1952 (110 et 111)

- 1° Cas - J.S.

Pseudo-hermaphrodite de 18 ans 1/2, présentant aussi une pigmentation et une hypertension.

A 5 ans le diagnostic d'hyperplasie surrénale congénitale fut confirmé par une biopsie.

A 6 ans, amputation du clitoris, correction du sinus urogénital, pour former vagin et uretère séparés.

Hypertension artérielle connue dès la petite enfance où elle variait de 12/5 à 15/9.

Pas de règles. Hirsutisme.

A l'entrée, on note :

. Pigmentation de la peau diffuse avec accentuation dans la région périanale, dans les lignes des paumes, et aux jointures.

. Pigmentation brun sombre des gencives supérieures et des mamelons.

. Graisse dans la région des seins, mais pas de tissu mammaire défini.

. Tension artérielle 21/13

. Légère hypertrophie cardiaque et petite sclérose des artères de la rétine.

. 17 cétostéroïdes urinaires : 53 mg/ 24 h.

. Oestrogènes urinaires : 93 µg.

. Corticostéroïdes : 1,12 à 2,07 mgs/jour.

. Electrolytes et courbes du glucose normaux.

Traitement par cortisone I.M. :

- 50 mgs/jour pendant 17 jours, 25 mgs/jour pendant 200 jours 20 mgs/76 h, pendant 156 jours, puis 75 mgs/76 h.
- La tension artérielle fut ramenée à 11/8 en 2 semaines, avec disparition progressive des signes cardiaques et rétinien.
- Les 17 cétostéroïdes tombèrent à 4,5 mg/ 24 h.

Au bout de 33 jours, apparition de menstruations qui se renouvelèrent tous les mois.

- Diminution de l'hirsutisme,
- Développement des seins,
- Diminution marquée de la pigmentation.

- 2° Cas - M.C.S. Soeur de J.S. 16 ans 1/4

Elle présentait les mêmes symptômes que sa soeur : Pseudohermaphrodisme, hypertension et pigmentation.

Tension artérielle : 15/12. 17 cétostéroïdes urinaires 62 mg/ 24 h.

Pour elle on institue d'abord un traitement de cortisone per os : 50 mgs par jour pendant un mois.

La tension artérielle ne fut pas diminuée.

Les 17 cétostéroïdes s'abaissaient jusqu'à 17 mgs seulement.

La cortisone I.M. (50 mg/ 24 h) ramena la tension artérielle à 10,5/7, et les 17 cétostéroïdes à 8 mgs/jour.

Au bout de 11 jours, elle fut remise au traitement per os, 50 mgs par jour, puis 25 mgs par jour.

La tension artérielle reste basse deux semaines, mais remonte à 15/10.

Les 17 cétostéroïdes remontèrent à 13,4 mg/jour.

Ce n'est que le traitement intra-musculaire (25 mg/jour) qui permit à la tension artérielle de revenir progressivement à la normale ; avec un dosage normal des 17 cétostéroïdes (4,8 mg) et une diminution de l'hirsutisme.

10 - 3° Cas - W.J. garçon de 20 mois

Cet enfant fut hospitalisé pour la première fois en février 1949, pour hypertension artérielle et décompensation cardiaque.

Il présentait aussi un gigantisme :

- âge statural : 4 ans
- âge osseux : 6 ans
- une macrogénitosomie précoce avec poils pubiens et acné (testicules normaux).

A l'examen

. Tension artérielle entre 15,5/10 et 16,8/11.

. 17 cétostéroïdes : 9,6 mg/ 24 h.

. Oestrogènes urinaires : 24 µg/ 24 h.

. La parotomie : deux surrénales hypertrophiées.

- biopsie : hypertrophie de zones de la cortico-surrénale.
- Le testicule gauche était normal, mais portait un nodule qui à la biopsie montra du tissu surrénal désordonné.

Pas de spermatogénèse.

Sa défaillance cardiaque fut soignée par les digitaliques.

Jusqu'en janvier 1950, sa tension artérielle resta aussi élevée.

2ème hospitalisation en janvier 1950, pour affection des voies respiratoires compliquée d'une défaillance cardiaque.

La cortisone intra-musculaire (50 mg/24 h) fit baisser les 17 cétostéroïdes urinaires à 1,4 mg/jour, mais la tension artérielle s'éleva à 21/14 et la cortisone fut arrêtée, ce qui provoqua une élévation des 17 cétostéroïdes.

De janvier 1950 à novembre, mauvais état général et plusieurs collapsus circulatoires dans les suites d'une tonsillectomie. Il y eut même à l'occasion de l'anesthésie un arrêt cardiaque nécessitant un massage du coeur.

En novembre 1950, nouvelle infection respiratoire, avec défaillance cardiaque.

La cortisone à doses plus faibles (12,5 mg intra-musculaire/jour) fit remonter la tension artérielle à des taux normaux et disparaître les signes de défaillance cardiaque. Les 17 cétostéroïdes furent ramenés à une moyenne de 2 mg/jour.

L'enfant présentait aussi des troubles du métabolisme des hydrates du carbone avec courbes anormales d'hyper et d'hypoglycémie provoquées, ramenées à la normale par la cortisone.

WILKINS signale enfin que les 11 oxystéroïdes étaient quelque peu plus bas que dans les autres cas d'hyperplasie surrénale.

11 - LOEWENTHAL et coll. - 1958 (64)

- Enfant de 12 ans 1/2, élevé comme un garçon.
- Développement somatique très en avance, pendant les premières années, stopé à 11 ans.
- Pilosité apparue à 6 ans.
- Pigmentation constatée dès la naissance.
- Il a un frère pigmenté.

A l'examen

. Enfant bâti lourdement, avec une taille de 1,40met le développement musculaire d'un adulte.
. Pilosité corporelle marquée.
. Pilosité pubienne et axillaire d'un adulte.

Examen génital

. Clitoris pseudo pénien de 5 cms avec l'ouverture d'un conduit aveugle.
. Urètre s'ouvrant à sa base.
. Vagin
. Tension artérielle de 16/9,5 à 20/9.

. Coeur très agrandi avec un second bruit aortique très marqué.

. Age osseux d'un adulte.

Examens hormonaux

. 17 cétostéroïdes : 31,1 mg/ 24 h

. FSH et LH moins de 30 mu/1 (ZONDEK)

. oestrogènes : 500 mu/1 (ALLEN et DOISY)

Peu après son entrée, l'enfant contracta une broncho-pneumonie à laquelle il succomba.

Autopsie : Coeur très agrandi : poids 220 g
organes génitaux : utérus enfantile, ovaires, vagin.
Hypertrophie des corticosurrénales dans les 3 zones.

-=-=-=-=-=-=-=-

II - LES OBSERVATIONS DISCORDANTES -

a) LES DISCORDANCES CLINIQUES

12 - GANDY et coll. - 1958 (36)

Dans un "abstract", GANDY rapporte l'observation d'un malade porteur d'une hyperplasie surrénale congénitale, excrétant 15 à 21 mg de stéroïdes en C 21 réduisant le Bleu tétrazolium (B t z).

La chromatographie sur papier montre :

- pas de stéroïdes en C 21 oxygénés en 11.
- 68 % de tétra hydro S
- Dihydro S
- Tétra-hydro-désoxycorticostérone
- Dihydro-désoxycorticostérone.

Le malade n'avait pas d'hypertension.

13 - CHAPTAL et coll. - 1959

Garçon de 9 ans, présentant :

du point de vue clinique :

- une macrogénitosomie avec pseudo-puberté précoce apparue à 2ans; (testicules petits)
- une croissance exagérée dans les premières années stoppée à 9 ans avec la soudure des cartilages de conjugaison. à 9 ans : âge statural de 12 ans.
- T.A. : 11/6.

du point de vue biologique :

1) 17 cétostéroïdes urinaires à 17 mg,5/ 24 h. diminuant après cortisone,

70 % des 17 céto sont composés d'Etiocholanolone

2) pas de perturbation ionique, aldostéronurie normale (7,5 γ par 24 h)

3) 17 hydroxycorticostéroïdes plasmatiques totaux : 80 γ/100ml
17 hydroxycorticostéroïdes urinaires :
   - entre 12,36 mg et 59 mg/ 24 heures avant traitement
   - peu sensibles à l'ACTH

Prégnanetriol urinaire : 0 à 5,4 mg/ 24 h.

- Chromatographie des 17 hydroxycorticostéroïdes urinaires :

ni cortisol, ni cortisone, ni leurs métabolites mais T.H.S. (90 % des 17 OHCS urinaires dosés).

4) Epreuve de tolérance à l'insuline faite deux fois :
chaque fois accident hypoglycémique.

Nous n'avons pas retenu dans nos observations, les deux cas familiaux de BIRKE (10).

Il s'agissait de deux soeurs, présentant un pseudo-hermaphrodisme important, avec des 17 cétostéroïdes élevés et des 17 OHCS très élevés également.

Il y avait une quantité mesurable de tétra hydro S, mais la 11 β hydroxylation nous a paru peu touchée, car les auteurs signalent une augmentation importante de 11 hydroxyandrostérone et de 11 céto-étiocholanolone.

Pour la même raison, nous n'avons pas gardé une observation publiée par BERGSTRAND (8).

Il s'agissait là d'un nourrisson pseudohermaphrodite de 3 mois, ayant une fonction de régulation électrolytique légèrement perturbée.

Nous avons éliminé cette observation malgré la présence de Tétra hydro S en certaine quantité, car les corticostéroïdes totaux renfermaient 50 à 60 % de 11 céto-pregnanetriol.

b) LES DISCORDANCES BIOLOGIQUES

Dans ces deux observations, il manque la T.H.Doc :

14 - DYRENFURTH et coll. (29)

F.T. Garçon de 14 ans présentant depuis l'âge de 9 ans un virilisme prématuré avec hirsutisme et développement avancé des os et des muscles.

Episodes d'hypertension avec céphalées sévères, avec tension artérielle à 13/9 entre les poussées.

- 17 cétostéroïdes urinaires : entre 21,9 et 48,1 mg/ 24 h.
- Stéroïdes cétogéniques en C 17 (17 K.G.S.) entre 55 et 93 mg/ 24 h.
- aldostérone : 3,1 γg
- prégnanetriol : 1,70 mg
- prégnanediol : 3,95 mg.

Chromatographie sur papier des corticostéroïdes urinaires :

. petites quantités de THE, THF, et cortisol,

. de grandes quantités de THS et de S

. pas de TH Doc. (l'auteur suggère une faute de technique).

Après cortisone : (50 mg/jour)

- 17 cétostéroïdes : 4,1 mg/ 24 h
- 17 K.G.S. = 11,2 mg/ 24 h.

Chromatographie sur papier :

. disparition de THS et augmentation de THE, THF.

15 - ORVILLEGREEN et coll. - 1960 (73)

J.E. Fillette pseudohermaphrodite

Première hospitalisation à 7 mois

. Hypertrophie clitoridienne

. Fusion partielle labioscrotale, en arrière,

. âge osseux : 1 an,

. tension artérielle : 13/9

. Sexe chromatinien positif

- 17 cétostéroïdes urinaires : entre 0,8 et 0,3 mg/ 24 h
- Pregnanetriol urinaire : 0,08 mg/ 24 h.
- 17 OHCS : 5,3 mg/ 24 h. Fractionnement sur papier : THS essentiellement.

Deuxième hospitalisation à 1 an

- augmentation du virilisme
- âge osseux 3 ans
- tension artérielle 15/9
- 17 cétostéroïdes urinaires : en moyenne : 1,5 mg/ 24 h.
  après ACTH : 1,8 mg/ 24 h.
- 17 OHCS : 14 mg/ 24 h
  28 mg/ 24 h après ACTH

THE + THF = 1,4 mg/ 24 h. et 1,6 mg après ACTH

THS : 12,5 mg/ 24 h, 26,3 mg après ACTH

TH Doc : 0 mg/ 24 h, 0,1 mg après ACTH

-=-=-=-=-=-

ETUDE CLINIQUE DE LA FORME TYPIQUE

Dans ce chapître, nous ferons un rappel de l'étiologie de cette affection, avant d'aborder l'étude des symptômes cliniques et de leur évolution.

Nous classerons ces symtômes cliniques de la façon suivante :

- Les manifestations communes à cette forme et à la forme classique pure, c'est-à-dire à la forme purement virilisante, sans diabète chloruré sodique :

Hyperandrogénisme, pigmentation, absence de diabète chloruré sodique, en cherchant si on peut avoir l'attention attirée par un caractère particulier de ces manifestations.

- L'hypertension et ses caractères.

ETIOLOGIE

Cette forme de l'hyperplasie surrénale congénitale est rare, puisque nous n'avons pu trouver dans la littérature que 11 cas typiques, et 4 cas atypiques. Avec nos observations personnelles, cela fait un total de 19 observations.

C'est une affection héréditaire à caractère récessif. La notion familiale a été retrouvée cinq fois dans nos observations (SHEPARD (obs.7) - WILKINS (obs.8 et 9) chez deux soeurs - BRICAIRE (obs.2) - ORVILLE GREEN (obs.5 et 6) chez deux soeurs également. Observations personnelles où l'affection atteint deux soeurs et un cousin).

Elle semble atteindre plus fréquemment les filles que les garçons (11 cas sur 19). Mais c'est vraisemblablement dû au

fait que la macrogénitosomie précoce est moins facilement soumise au médecin que le pseudohermaphrodisme de la fillette. Tous les auteurs admettent qu'il n'y a pas de prédilection pour un sexe dans les autres formes d'hyperplasie surrénale congénitale. Cela est sans doute le cas pour cette forme.

SIGNES COMMUNS AVEC LA FORME CLASSIQUE PURE

1 - L'HYPERANDROGENISME

A - Chez la fille

a) Cet hyperandrogénisme se traduit le plus souvent par un pseudo-hermaphrodisme féminin apparu en général à la naissance. Cependant il apparut à deux ans chez une de nos fillettes (Th T. obs.personnelle IV).

La fille a l'aspect d'un garçon. Dans deux cas, il fut même déclaré à la naissance et élevé comme garçon (LOEWENTHAL (obs.11) et C.M. (obs.I personnelle).

Ce pseudohermaphrodisme féminin est plus ou moins marqué. Mais tous les auteurs des observations que nous avons trouvées, n'en font pas une étude précise. Aussi, nous ne pouvons citer que quelques exemples.

Ce pseudohermaphrodisme se traduit parfois par une simple hypertrophie clitoridienne. Il en est ainsi dans une de nos observations personnelles (Thérèse T. obs.IV) et dans le cas de LOEWENTHAL (obs.1). Dans ces deux cas, il y avait un vagin avec une fente vulvaire et un orifice urétral à la base du clitoris, bien séparés.

Chez Thérèse, il y avait un gland très développé, avec un frein partant du sommet avec une gouttière centrale sur toute la longueur.

Chez le jeune garçon de LOEWENTHAL, à l'extrémité de ce phallus s'ouvrait un conduit aveugle.

- Parfois, le pseudohermaphrodisme est plus important. Il existe un sinus urogénital, sorte de vestibule au fond duquel débouchent les deux orifices urétral et vaginal.

C'est le cas des deux soeurs J.S. et M.C.S. de WILKINS (obs.8 et 9). Les deux soeurs subirent à 6 ans une clitoridectomie, et on leur refit un vagin et un urètre séparés.

Ce sinus urogénital existait aussi chez une de nos deux soeurs (obs.pers. II) sans doute aussi chez l'enfant J.E. de ORVILLE GREEN (obs.15).

Enfin ce sinus urogénital peut s'accompagner d'une fusion des grandes lèvres :

- fusion partielle (enfant J.E. d'ORVILLE GREEN - obs.15 et obs. pers.III)
- ou fusion totale réalisant alors un pseudoscrotum (observation personnelle I).
- ce pseudohermaphrodisme féminin se complique d'une pseudo-puberté précoce de type masculin entre 2 et 10 ans.

Le pseudo-pénis se développe, devient pigmenté, érectile. Cette transformation a été précoce chez Claude M (17 mois) relativement tardive chez Jeanine T (obs.pers.III).

En même temps apparaît une pilosité pubienne puis axillaire, plus tard se développe une pilosité des membres de l'abdomen et de la face, très importante dans certains cas (obs. pers. III et IV) LOEWENTHAL (obs.11) DYRENFURTH (obs.14). Il y a de l'acné sur le visage, sur le dos et la poitrine. La voix devient grave (obs.pers. III et IV).

La puberté réelle ne se manifeste pas. Ces fillettes n'ont pas de seins, ne sont pas réglées (J.S. et M.C.S. de WILKINS (obs.8 et 9) et obs.pers. III et IV).

b) Cependant cette virilisation s'est manifestée de façon beaucoup plus discrète et tardive dans deux observations. En effet chez les deux soeurs présentées par ORVILLE GREEN et WILKINS, elle s'est traduite par un simple hirsutisme tardif.

Les deux soeurs avaient fait une puberté féminine (même relativement précoce, sans que cela n'ait de rapport avec l'affection notent les auteurs). Elles s'étaient mariées. Elles avaient vu apparaître une pilosité abondante, l'une à 15 ans, l'autre à 20. Cette pilosité faciale, axillaire, abdominale et des membres était pratiquement le seul signe clinique de l'hyperandrogénisme. Cependant les auteurs notent chez l'une des deux un clitoris très légèrement développé.

B - Chez le garçon

Il y a une macrogénitosomie, une pseudo-puberté précoce. La macrogénitosomie est constatée parfois à la naissance (J.F. ORVILLE GREEN obs.4). Le plus souvent elle commence à se développer entre un an et 3 ans (SHEPARD 20 mois, obs.7) - BRICAIRE,18 mois (obs.2) - obs.pers II : 1 an - DREYFUS 6 ans (obs.3) - DYRENFURTH (obs.14) tardivement à 9 ans.

Il y a une augmentation du pénis, de la prostate, apparition de pilosité pubienne, puis axillaire.

L'acné apparaît un peu plus tard. La voix mue. Mais les testicules restent petits. Il n'y a pas de maturation des spermatozoïdes comme le montre la biopsie testiculaire (W.S. de WILKINS (obs.10) obs.pers.II).

Dans deux cas, W.J. de WILKINS (obs.10) et une observation personnelle (II) il y avait sur un des testicules une sorte de nodule dur, arrondi. La biopsie de WILKINS montre la présence de tissu surrénal désordonné.

La biopsie de notre observation personnelle montre des cellules d'allure typiquement andocrine, mais la sclérose environ-

nante entrainaît des dystrophies telles qu'on a renoncé à préciser leur origine. Leur allure ne rappelait pas bien le cortex surrénal. C'est aux cellules de Leydig qu'elles faisaient le plus penser.

C - Complications de l'hyperandrogénisme commun aux deux sexes.

La secrétion exagérée d'hormones males anabolisantes entraîne un développement osseux et musculaire très important.

- La croissance est très accélérée dans les premières années, puis se ralentit, et est enfin stoppée de façon prématurée par la soudure des cartilages de conjugaison.

Cette croissance accélérée se traduit par une avance importante de l'âge statural sur l'âge chronologique. L'âge osseux est encore plus en avance avec un développement plus rapide chez les garçons que chez les filles.

Voici quelques exemples :

- Le garçon de SHEPARD (obs.7)

  âge chronologique : 2 ans 1/2
  âge statural : 5 ans 1/2
  âge osseux : 10 ans

- Le garçon J.F. d'ORVILLE GREEN (obs.4)

  âge chronologique : 3 ans 1/2
  âge statural : 7 ans
  âge osseux : 11 ans

- Observation personnelle I (pseudohermaphrodite)

  âge chronologique : 20 mois
  âge statural : 2 ans 3 mois
  âge osseux : 5 ans

- J.E. (obs.15) la fillette pseudohermaphrodite de ORVILLE GREEN :

  âge chronologique : 1 an
  âge osseux : 3 ans.

à 11-12 ans, en général, la croissance est stoppée, alors que la taille est loin d'être celle d'un adulte.

- Le garçon de LOEWENTHAL (obs.11) : 12 ans 1/2, 1 m40 squelette d'un adulte.
- Le garçon de BRICAIRE (obs.2) 12 ans, 1m48, soudure des cartilages de conjugaison.
- A.A. de ORVILLE GREEN (obs.6) 4 ans 1/2, 52 cms
- Observation personnelle III, 17 ans 6 mois, 147 cms,75.

Parallèlement à ce développement osseux, il y a un développement musculaire important. Cela est surtout net chez les enfants de plus de 8 - 10 ans. LOEWENTHAL (obs.11) note que l'enfant a le développement musculaire d'un adulte. BRICAIRE (obs.2) remarque l'aspect athlétique du garçon étudié.

Les deux soeurs de nos observations personnelles ont aussi ce développement musculaire très marqué, qui accentue leur aspect masculin.

2 - LA PIGMENTATION

On a retrouvé cette pigmentation dans cinq des observations de la littérature. Chez les deux soeurs J.S. et M.C.S. (obs.8 et 9) de WILKINS, l'auteur note une pigmentation de type addisonien. Chez le garçon de BRICAIRE (obs.2) il y a simplement une hyperpigmentation des zones normalement pigmentées.

LOEWENTHAL (obs.11) note : "Teint sombre dès la naissance". Enfin, ORVILLE GREEN (obs.4) signale que son garçon J.F. est très pigmenté.

D'autre part, chez notre garçon, Paul T. (obs.II) il est apparu sous traitement une hyperpigmentation des aréoles des seins, des coudes, des genoux et des organes génitaux externes.

3 - L'ABSENCE DE DIABETE CHLORURE SODIQUE "SALT-LOSING SYNDROME"

Ce caractère négatif commun avec la forme classique pure se retrouve dans pratiquement tous les cas.

Il n'y a pas de troubles digestifs, d'épisodes de déshydratation, de crises de collapsus dans les premières années.

Les examens électrolytiques sont normaux.

Seul, DREYFUS (obs.3) a pratiqué un dosage d'aldostéronurie. Il fut trouvé normal.

Il faut cependant noter que l'enfant W.J. (obs.10) de WILKINS qui présentait à 20 mois une hypertension sévère, fit à plusieurs reprises des crises de collapsus que l'hypertension n'est peut-être pas la seule à expliquer. Mais l'insuffisance surrénale ne fut pas prouvée. Les seuls examens dans ce sens furent les courbes perturbées d'hyperglycémie provoquée au glucose oral ou I.V. et d'hypoglycémie provoquée par l'insuline I.V.

Chez un de nos enfants (obs.pers. II) le test de Kepler fut trouvé très perturbé. Mais les autres examens électrolytiques, entre autre les ionogrammes sanguins et urinaires, et les courbes de tolérance au glucose étaient normales.

On ne peut donc en conclure qu'il s'agissait d'une forme à minima du syndrome "salt-losing".

L'étude de ces 3 groupes de signes cliniques, nous a montré qu'il n'y avait pas de caractères particuliers permettant de les distinguer de ceux de la forme classique pure :

- Les degrés de masculinisation sont aussi variés.
- La pigmentation peut s'observer dans la forme classique pure (WILKINS 108)
- Quant au syndrome "salt-losing" il est pratiquement toujours absent.

En somme, c'est l'hypertension artérielle, qui permet de reconnaître du point de vue clinique cette forme de l'hyperplasie surrénale congénitale.

L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Sur les 19 observations que nous avons étudiées, elle est présente dans 15 cas. Cela fait un pourcentage voisin de 3/4.

Découverte et date d'apparition de cette hypertension

Elle est très souvent latente, découverte à l'examen systématique alors que l'enfant est hospitalisé pour son syndrome génital (SHEPARD (obs.7) BRICAIRE (obs.2) DREYFUS (obs.3) LOEWENTHAL (obs.11) l'enfant J.F., la jeune femme A.A. (obs.6) de ORVILLE GREEN et obs.pers. IV).

Sa découverte d'examen a parfois été précédée de petits signes fonctionnels qui n'ont pas inquiété le malade ni ses parents : bouffées de chaleur, céphalées (obs.pers. III) - DYRENFURTH obs.14 - la jeune femme J.J. obs.5 de ORVILLE GREEN).

Exceptionnellement, et c'est le cas de l'enfant W.J. (obs.10) de WILKINS, elle se révèle par une complication grave (décompensation cardiaque).

Enfin son apparition est parfois relativement tardive. C'est le cas de l'enfant Claude M. (obs.pers. I) où l'hypertension n'apparut qu'à 5 ans 1/2 alors que la pseudo-puberté précoce avait débuté à 20 mois.

Caractère de cette hypertension

Elle est en général permanente. Elle est intermittente dans l'observation de DYRENFURTH (obs.14).

Elle est d'importance moyenne : les taux varient entre 14/9 et 21/14.

Elle n'a pas ou peu de signes fonctionnels.

Cependant dans quelques observations on retrouve des céphalées surtout occipitales (obs.pers. III) - DYRENFURTH (obs.14) Madame J.J. (obs.5) de ORVILLE GREEN. La jeune Jeanine T. présen-

tait aussi des bouffées de chaleur, des crampes et une impression de doigts morts.

Complications de cette hypertension

Elles peuvent être minimes

- Les complications oculaires sont relativement fréquentes : Nous mêmes avons relevé dans deux de nos observations (obs.pers. II et III) une tension de l'artère centrale de la rétine, assez élevée (60 et 100).
- Le malade de SHEPARD (obs.7) et deux des 7 malades de WILKINS (obs.8 et 9) avaient au fond d'oeil des vaisseaux tortueux sans exsudats, ni hémorragies.

. Un retentissement cardiaque est parfois noté :

- Il y a une petite hypertrophie cardiaque chez les 2 soeurs J.S. et M.C.S. de WILKINS (obs.8 et 9).
- Dans l'observation de LOEWENTHAL (obs.11) il est écrit que le coeur est très agrandi (ce qui fut confirmé à l'autopsie) avec un deuxième bruit cardiaque très marqué.

Dans notre observation personnelle III, il y avait un gros ventricule G.

Dans un cas on note des complications graves.

Il s'agit des nombreux épisodes de défaillance cardiaque du jeune garçon W.S. de WILKINS (obs.10).

On est donc en présence dans l'ensemble d'une hypertension bien tolérée.

EVOLUTION DES SYMPTOMES CLINIQUES

- Sans traitement, il y a d'une part comme nous l'avons vu, une masculinisation importante avec une pseudo-puberté précoce de type hétérosexuel chez la fille, empêchant l'apparition d'une puberté féminine.

D'autre part, un blocage précoce de la croissance avec

hyperdéveloppement musculaire donnant à l'enfant l'aspect d'un adulte petit et trapu.

- Avec le traitement, il y a une diminution de la virilisation.

Chez la fille, il y a une régression de l'hypertrophie clitoridienne qui n'est cependant pas complète (obs.pers. III et IV).

Il y a une diminution de l'hirsutisme (obs.pers. III et IV) J.J. et A.A. (obs. 5 et 6) de ORVILLE GREEN). L'acné s'atténue peu à peu.

Cette amélioration est d'autant plus nette que l'atteinte est moins grave. C'est ce qui se produit chez les deux soeurs de nos observations. Enfin cette amélioration est progressive, et elle s'étend sur des semaines et même des mois. Elle s'accompagne d'une féminisation marquée par l'apparition des seins, des règles. (Menstruations, 33 jours après le début du traitement chez J.S. de WILKINS (obs.8) renouvelées ensuite tous les mois et (obs.pers. III et IV).

Chez le garçon, il y a également une diminution de l'hypermasculinisation :
- diminution de la macrogénitosomie, avec suppression des érections
- atténuation de l'acné, et pilosité moins accentuée. Voix moins grave.

Parallèlement quand la croissance n'est pas bloquée, elle est très ralentie.

Sous traitement, Claude M. (obs.pers. I) gagne en 3 ans 10 cms, et Jean-Paul T (obs.pers. II) 3 cms 1/2 en 2 ans.

Enfin la pigmentation disparaît ou diminue de façon considérable (J.S., M.C.S. obs.8 et 9 de WILKINS).

Quant à l'hypertension, son évolution ou plutôt sa régression est assez variable.

Elle paraît un peu liée à la modalité du traitement.

Un traitement intra-musculaire a ramené la tension artérielle à la normale dans quelques cas (WILKINS, obs.8 - SHEPARD obs.7), très rapidement.

Cette amélioration a été plus lente dans nos observations. Elle s'est produite en deux mois dans notre observation personnelle II. Par contre le traitement en quelques mois n'a pu diminuer la tension artérielle que de deux ou trois centimètres de Hg dans notre observation personnelle III et au bout de deux ans 1/2 de traitement, cette tension est encore au-dessus de la normale. BRICAIRE (obs.2) note lui, un retour à la normale en 13 mois.

Dans ces trois derniers cas, le traitement était buccal.

-=-=-=-=-=-

E T U D E B I O L O G I Q U E

Dans ce chapître, nous ferons d'abord un rappel de la biosynthèse des stéroïdes surrénaux.

En pratique, on étudie les stéroïdes qui sont secrétés par la surrénale, surtout sous la forme de leurs métabolites. Nous serons donc amenés à faire un bref rappel des notions générales de dégradation, puis des notions particulières, c'est-à-dire de celles concernant les métabolites de chacun des stéroïdes surrénaux chez le sujet normal.

Nous envisagerons ensuite très rapidement les différents moyens de détection de ces produits de dégradation.

Enfin, nous étudierons les modifications biologiques qui ont été trouvées dans la forme virilisante pure.

Nous pourrons alors leur comparer les modifications trouvées dans la forme que nous étudions. Pour cela nous ferons une revue générale des observations de la littérature, avant de citer ce que nous avons trouvé dans nos propres observations.

1 - LA BIOSYNTHESE DES HORMONES STEROIDES SURRENALIENNES

Ces stéroïdes surrénaliens se classent en quatre groupes, dont nous étudierons la synthèse séparément :

1 - Les hormones progestatives à 21 C.

2 - Les corticostéroïdes à 21 C, composés des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes.

3 - Les hormones androgènes à 19 C.

4 - Les hormones oestrogènes à 18 C.

Le cholestérol est le précurseur de toutes les hormones stéroïdes ; la preuve en a été donnée par BLOCH (12) qui montra que du cholestérol renfermant du Deutérium marqué était transformé en Prégnandiol marqué.

Cette conversion du cholestérol a été trouvée aussi in vivo (ZAFFARONI et col.113) et in vitro (WERBIN et col.104).

LA BIOGENESE DU CHOLESTEROL

Nous passerons rapidement sur cette première étape commune qui est la biogénèse du cholestérol.

Cette biosynthèse se fait à partir de l'acide acétique et comprend 30 réactions enzymatiques. Les étapes importantes sont, l'Acétyl Coenzyme A, le pyrophosphate de Δ 3 isopenténol, le squalène, le lanostérol et le zymostérol (RITTEMBERG, BLOCH, DAUBER, LYNEN).

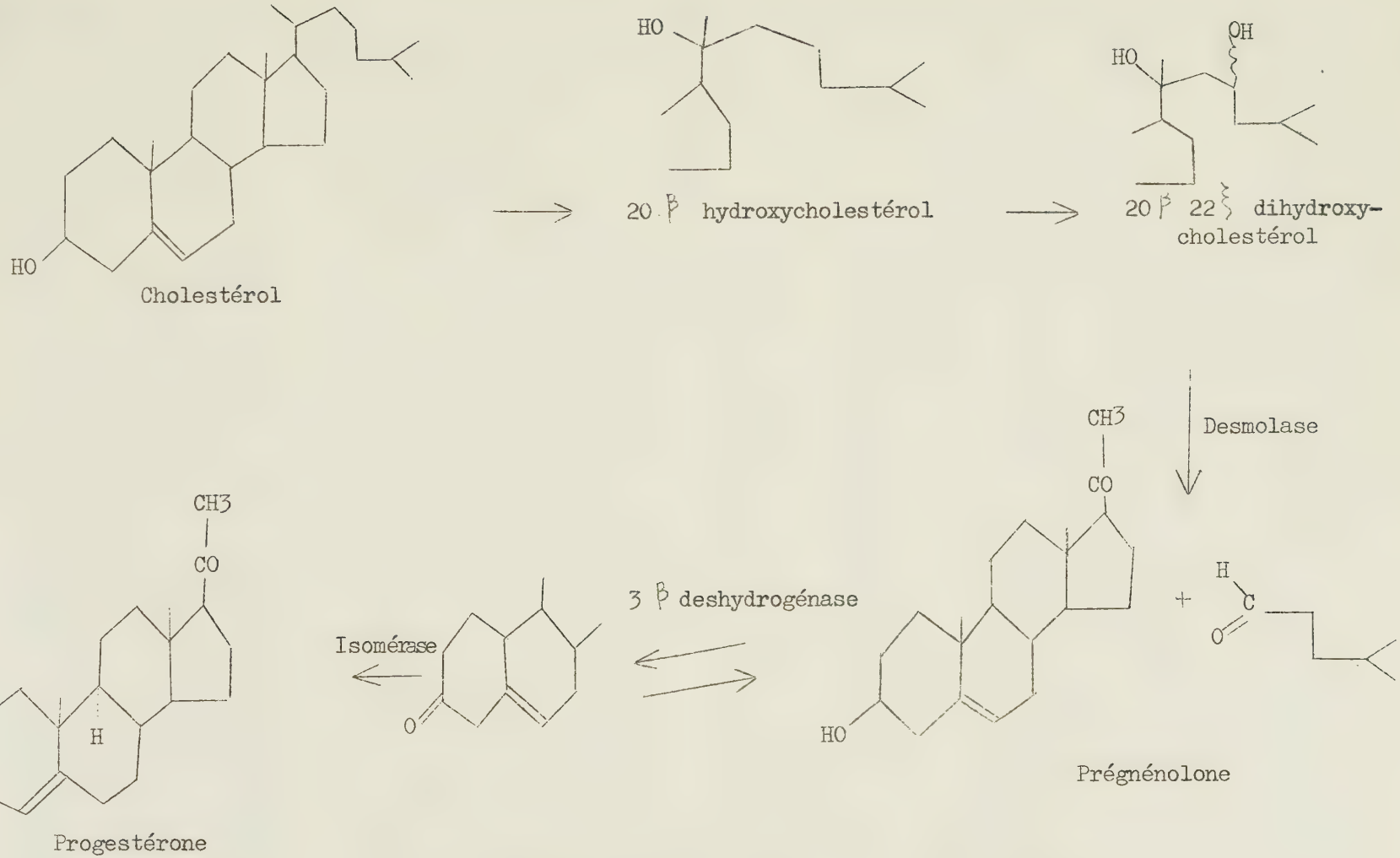
LA BIOSYNTHESE DES HORMONES PROGESTIVES

(voir schéma n°1)

Ce groupe correspond essentiellement à la Progestérone. C'est la dégradation de la chaine latérale du cholestérol qui conduit ainsi aux hormones progestives (HECHTER 45).

Avec des enzymes hydrolysants, se produit d'abord le 20 β Hydroxycholestérol et peut-être ensuite le 20 β 22ξ dihydroxycholestérol, puis sous l'influence d'une 20-22 desmolase, le Prégnénolone avec formation d'aldéhyde isocaprique.

Les stades suivants conduisant de la Pregnénolone à la Progestérone, consistent d'abord en la déshydrogénation réversible du groupe carbinol en cétone, sous l"influence d'une 3 β déshydrogénase.



BIOSYNTHESE DES HORMONES PROGESTATIVES

Schéma n° 1

Ensuite, sous l'action d'une isomérase, il y a un déplacement réversible de la double liaison dans la position conjuguée par rapport au groupe cétonique avec formation de la Progestérone.

La présence irréfutable de la secrétion de Progestérone par la surrénale a été fournie par sa concentration plus grande dans le sang veineux (BALFOUR 5).

L'organisme produit d'autres hormones progestives, mais de bien moindre importance, vu leur faible quantité et leurs faibles activités spécifiques. Aussi nous ne les étudierons pas.

LA BIOSYNTHESE DES CORTICOSTEROIDES

(voir Schéma n°2)

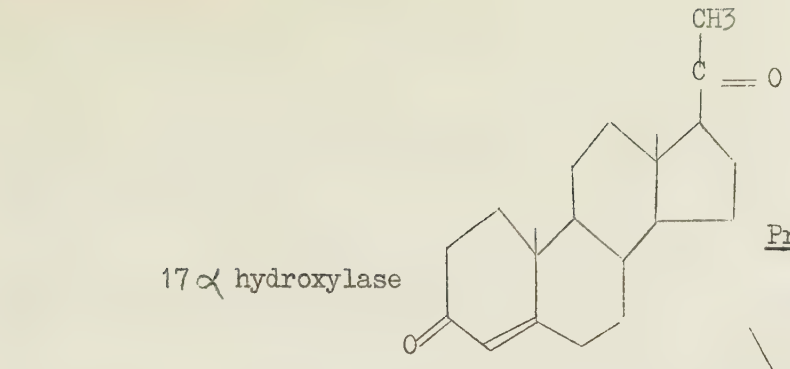
Ce groupe comporte des stéroïdes à 21 C qui ont des fonctions glucocorticoïdes et minéralo-corticoïdes, ou simplement minéralo-corticoïdes.

Dans la surrénale normale, on peut les classer ainsi :

- corticostéroïdes possédant une 17α hydroxylation : c'est le cortisol ou hydrocortisone, et la cortisone.
- La corticostérone qui ne possède pas de 17α hydroxylation, mais seulement les 11 β et 21 hydroxylations.
- Enfin l'aldostérone ou hormone minéralo-corticoïde proprement dite, "hormone de rétention du sel" hydroxylée sur les C 11, 18 et 21.

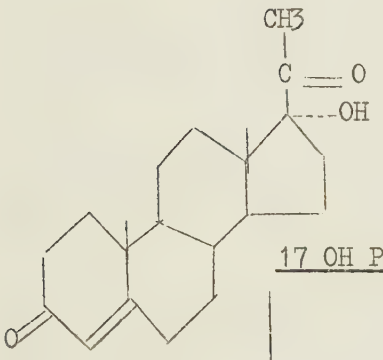
1 - La synthèse des corticostéroïdes proprement dits c'est-à-dire du cortisol et de la corticostérone a été étudiée par de nombreux chercheurs, parmi lesquels HECHTER (45) PINCUS (75) HEARD (43) DORFMAN (27) SAMUELS (84) et LOMBARDO (65). Ils ont travaillé avec des méthodes diverses et depuis les dix dernières années, essentiellement avec des précurseurs marqués radioactifs.

Cette synthèse se fait à partir du cholestérol, qui



Progestérone

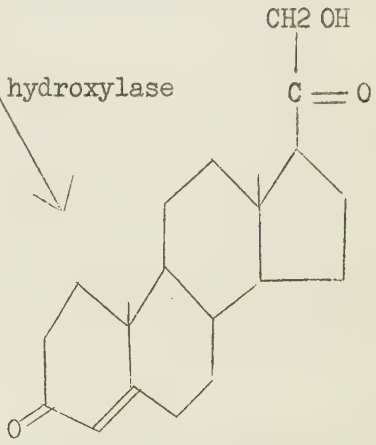
17 ∝ hydroxylase



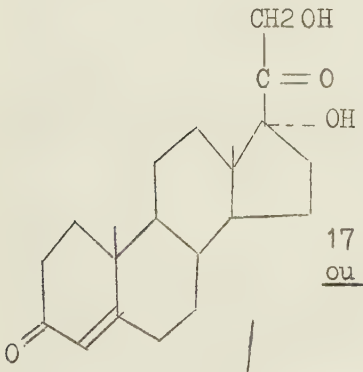
17 OH Progestérone

21 hydroxylase

21 hydroxylase



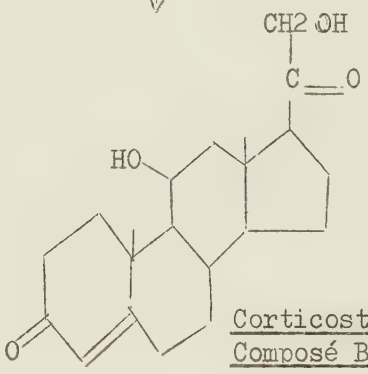
11 Désoxycorticostérone ou Doca



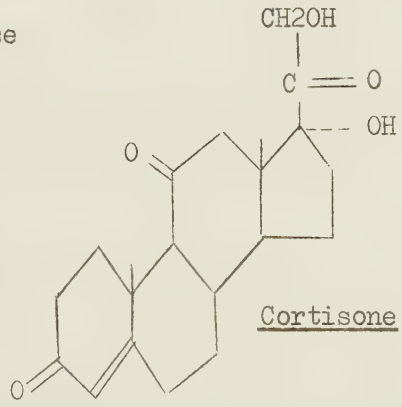
17 OH 11 Doc. ou Composé S

11 β hydroxylase

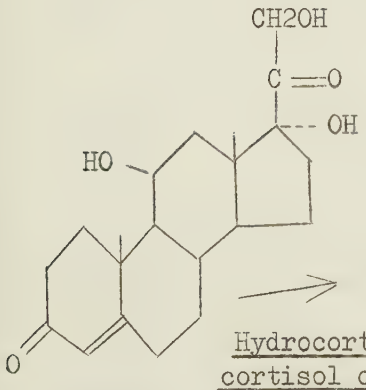
11 β hydroxylase



Corticostérone ou Composé B.



Cortisone



Hydrocortisone ou cortisol ou composé F.

BIOSYNTHESE DES CORTICOSTEROÏDES

Schéma n° 2

est transformé en Pregnénolone et en Progestérone, suivant les étapes déjà étudiées.

A partir de la progestérone, il y a deux chemins différents, l'un aboutissant au cortisol, l'autre à la corticostérone.

Il est à noter d'ailleurs que la corticostérone est produite à des taux près de dix fois moindres que celles du cortisol, PINCUS (75).

A - Si l'on compare la progestérone, au produit final, l'hydrocortisone, on voit qu'il lui manque 3 groupes OH, en 11 β, 17 α et 21.

L'ordre dans lequel la progestérone est hydroxylée est sujet à discussion. Cependant de très nombreuses preuves résumées par HECHTER (45) sont en faveur de l'ordre suivant : 17 α, 21 et 11 β.

Chacune de ces hydroxylations requiert la présence d'une hydroxylase spéciale : la 17 α hydroxylase, la 11 β hydroxylase et la 21 hydroxylase.

Les différents produits intermédiaires sont les suivants :

- La 17 α hydroxyprogestérone formée après hydroxylation en 17 α de la progestérone.
- La 17 α hydroxy 11 désoxycorticostérone ou composé S de Reichstein, formée par la 21 hydroxylation du corps précédent.
- Enfin, le composé F ou hydrocortisone, ou cortisol qui possède en plus du précédent, l'hydroxylation en 11 β.

Cette 11 hydroxylation, peut devenir fonction cétone donnant la cortisone ou composé E.

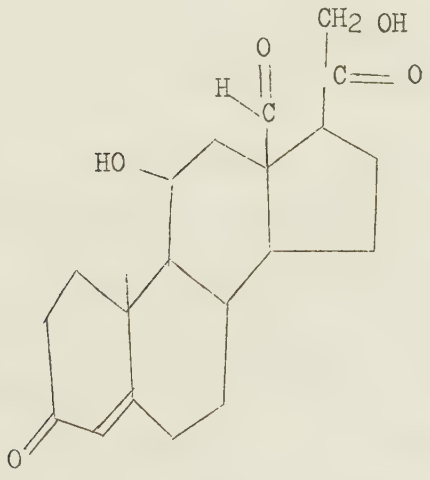
B - Quant à la corticostérone, elle est synthétisée ainsi à partir de la Progestérone :

La progestérone est tout d'abord hydroxylée dans la position 21, avec formation de la 11 désoxycorticostérone, ou Doca ou cortexone, par l'intermédiaire de la 21 hydroxylase.

Puis une dernière hydroxylation sur le C 11, avec la 11 β hydroxylase, conduit à la corticostérone ou composé B de Kendall, qui peut donner le composé A par transformation de la fonction hydroxylée en 11, en fonction cétone.

2 - L'hormone de rétention du sel ou aldostérone, est hydroxylée en 11 et en 21, mais l'hydroxylation en 17 ∝ est remplacée par une hydroxylation en 18, et ce groupe hydroxyle est ensuite déshydrogéné .en aldéhyde.

L'aldostérone peut être formée à partir de cortexone, KAHNT (57) NEHER (71) WETTSTEIN (107) mais aussi à partir de progestérone, de 11 β hydroxyprogestérone, de corticostérone, (in vivo et in vitro avec des perfusions : STACHENKO (94) AYRES (3) MULROW (69) ROSENBERG et DORFMAN).



LA BIOSYNTHESE DES ANDROGENES

(voir Schéma n°3)

Dans le tissu surrénal normal, 2 des 4 androgènes principaux ont été reconnus : le △4-3-17 androstène-dione et le 11 β hydroxy-△4 Androstène 3 - 17 dione, DORFMAN (27). L'androsténolone ou déhydro-épiandrostérone (D H E A) a été trouvé dans des tumeurs surrénaliennes.

La testostérone est le seul qui n'ait pas encore été détecté dans le sang veineux surrénalien. Mais ANLIKER, ROHR et MARTI (2) en ont trouvé dans du tissu tumoral de surrénale, et il est possible qu'il soit présent à des taux bas dans le tissu normal.

La synthèse des androgènes, se fait comme celle des autres stéroïdes surrénaux à partir de cholestérol, puis de Prégnénolone.

A partir de la prégnénolone, cette synthèse peut se faire par trois voies que nous allons schématiser.

1ère voie - La prégnénolone subit une 17 ∝ hydroxylation qui donne le 17 ∝ hydroxy-Prégnénolone.

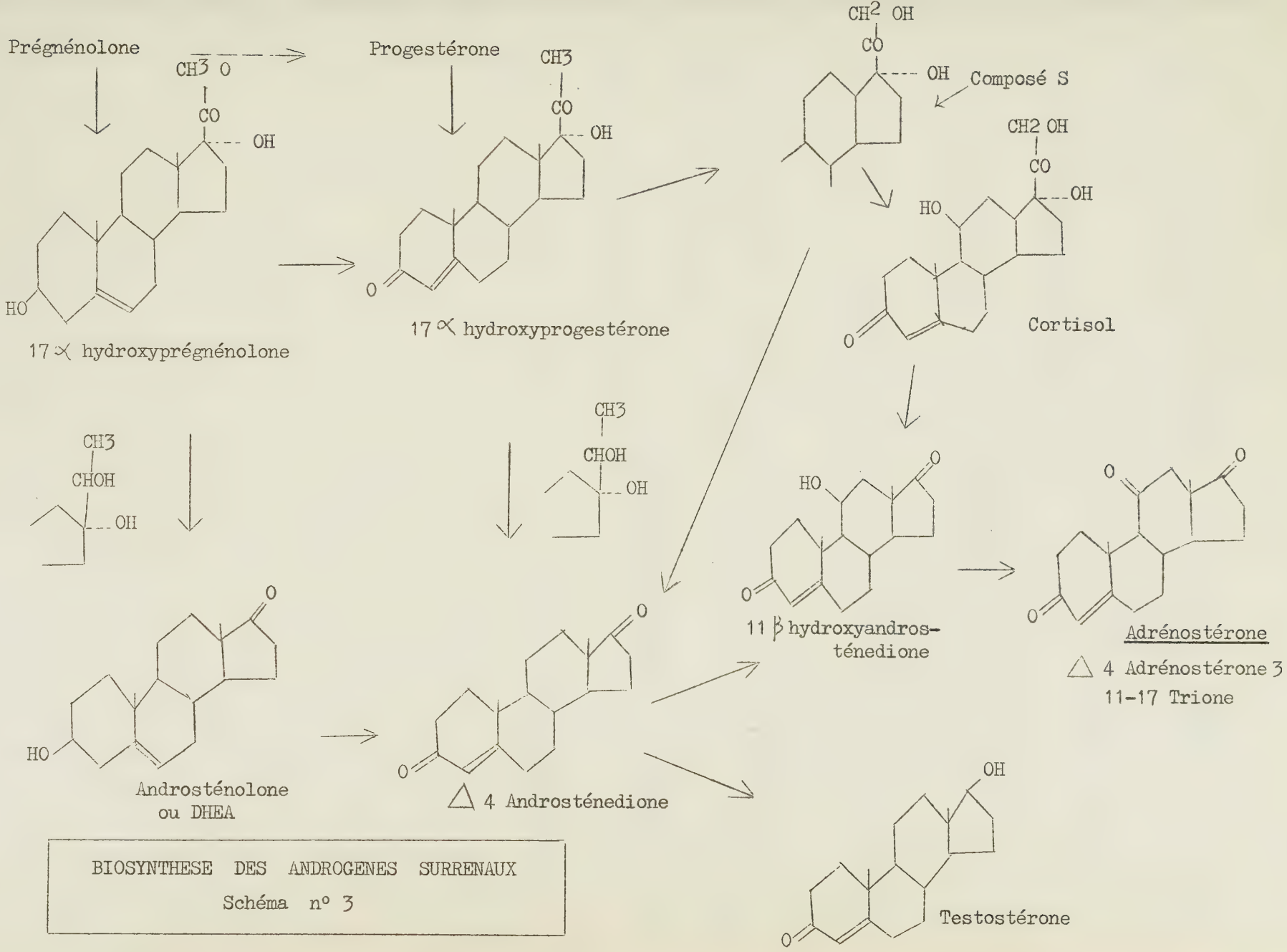
- La chaine latérale de la 17 ∝ hydroxy-Prégnénolone est dégradée sous l'influence de 17-20 desmolases, et il y a formation d'androsténolone ou DHEA, LIEBERMAN (93).

- L'androsténolone sous l'influence d'une 3 β déhydrogénase, puis d'une isomérase donne du △4 Androsténedione - TALALAY (100).

2ème voie - Elle est parallèle, mais passe par la Progestérone.

- La prégnénolone donne la Progestérone.

- La Progestérone est hydroxylée sur le C 17, donnant le 17 ∝ hydroxy-progestérone.



BIOSYNTHESE DES ANDROGENES SURRENAUX

Schéma nº 3

- Ce dernier corps subit une dégradation de sa chaine latérale, sous l'influence de 17-20 desmolases, ce qui aboutit à la formation de $\Delta 4$ Androsténedione.

- Le $\Delta 4$ androsténedione peut être transformé en 11 β hydroxyandrosténedione.

- D'autre part, l'androsténedione qui est transformé de façon réversible en testostérone dans les gonades, l'est peut-être de la même façon dans les surrénales.

- Enfin le 11 β hydroxyandrosténedione peut se transformer en Adrénostérone, qui a été décelée dans les surrénales animales - SHORT (90) DORFMAN (26).

3ème voie - WETTSTEIN (107). Elle est exclusivement surrénale et passe par le cortisol qui donne directement du 11 β hydroxyandrosténedione, ou

- par le 17 α hydroxycortexone, ou composé S qui donne de l'androsténedione.

Les deux premières voies sont les plus importantes dans les conditions normales.

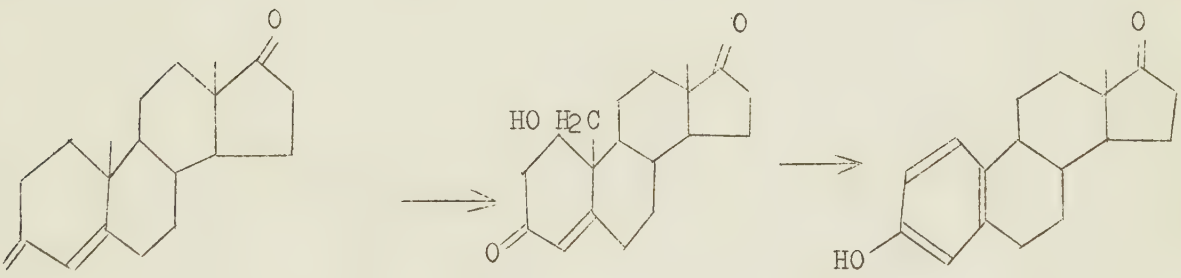
LA BIOSYNTHESE DES HORMONES OESTROGENES

Les voies biologiques normales ne sont pas encore bien connues.

On a proposé plusieurs voies, soit à partir des androgènes, soit à partir des corticostéroïdes, surtout ceux ayant une position 11 oxygénée, tels que cortisone (ENGEL), soit à partir d'acide acétique - DORFMAN (26).

Si une présence formelle n'en a pas encore été donnée, il semble néanmoins que la transformation des androgènes en oestrogènes soit un cheminement important de la biogenèse - RYAN (82) DORFMAN (26) PINCUS (75).

Ainsi le △4 Androsténedione est transformé en oestrone après passage par le 19 hydroxyandrosténedione.



△ 4 Androsténedione

Oestrone

Contrôle de la synthèse des stéroïdes surrénaux

On sait depuis un certain temps - SMITH (92) - LI et collab. (61) - SAYERS (85) que l'hypophyse antérieure élabore une hormone de stimulation de la surrénale, ou adrénocorticotrophine hormone (ACTH) qui augmente la secrétion des stéroïdes corticaux HECHTER (44). Il y a en même temps une chute du cholestérol et de l'acide ascorbique - SAYERS (86).

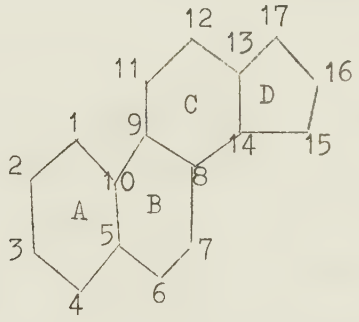
Les corticostéroïdes, 11 hydroxylée, inhibent la secrétion d'ACTH par l'hypophyse.

Il y a donc un mécanisme d'autorégulation qui maintient une secrétion constante d'hormones corticales.

II - LES NOTIONS DE DEGRADATION

A - Notions générales :

- Cette dégradation a lieu dans le foie.
- Le noyau fondamental de tous les stéroïdes surrénaux comporte 4 cycles (A,B,C,D) et les C sont numérotés. Ce noyau possède en plus un chaine latérale dans les stéroïdes à 21 C.



Il y a des modifications dans tous les cycles :

Cycle A : La double liaison 4-5 saute. Il apparaît en 5, un H, en β (en avant) le plus souvent, ou en α (en arrière).

- La fonction cétone en 3 devient OH en arrière (α).
  Cela donne naissance à des composés tétra-hydro :
  Par exemple : Tétra-hydrocortisone (THE).

Cycle B : Il y a peut-être une β hydroxylation en 6.

Cycle C : La 11 hydroxylation n'est jamais supprimée. Elle peut simplement devenir fonction cétone.
Le composé F peut donner dans le foie du composé E.
Le composé B, du composé A.

Cycle D : Il peut y avoir une hydroxylation en C 16.
La chaine latérale subit elle aussi des transformations :

- Il n'y a jamais de modifications en 21.
- En 20, il peut y avoir réduction.
  La fonction cétone donne une fonction alcool :
  CO ⟹ CH OH
- En 17, il peut au contraire apparaître une fonction cétone :
  Par ex : Corticoïdes cétogéniques - (17 K.G.S.)

Tous les produits de dégradation sont éliminés sous forme de conjuguaisons, avec l'aide sulfurique ou l'acide glycuronique.

B - Notions particulières :

a) La Progestérone se transforme en Prégnandiol
b) Pour les corticostéroïdes en C 21 normalement secrétés par la surrénale :

1 - Les métabolites majeurs de l'hydrocortisone ou cortisol sont :

- Tétra-Hydrocortisone (T H E) 3 α - 17α - 21 Trihydroxyprenane - 11 - 20 dione
- Tétra-Hydrocortisol (T H E) 3α - 11 β - 17α - 21 tétrahydroxy pregnane 20 one.
- Allo Tétra-hydrocortisol (ATHF) : 3 α - 11 β - 17α - 21 tétrahydroxy pregnane 20 one
- Cortolone (20 α ou 20 β) : 3α - 17α - 20-21 Tétra-hydroxypregnane 11 one.

2 - Les Métabolites majeurs de la corticostérone sont :

- la Tétra-hydrocorticostérone (T H B)
- le Tétrahydro Composé A (T H A)

3 - Parmi les métabolites des corticostéroïdes en 21, il faut citer 3 corps qui sont secrétés normalement, mais en très faible quantité, non mesurable.

- le métabolite de la 17 ∝ hydroxy Progestérone; le Prégnanetriol
- le métabolite du 11 désoxycortisol (le composé S) : le tétrahydro S.
- le métabolite de la 11 désoxycorticostérone : la Tétra-hydrodésoxycorticostérone : (T H Doc)

4 - La dégradation de l'aldostérone est peu connue
- Les métabolites des corticostéroïdes se conjuguent avec l'acide glycuronique qui est éliminé très vite.

C - Quant aux hormones androgènes, la majeure partie est éliminée sous forme de 17 cétostéroïdes urinaires neutres. Ce groupe ne comprend pas les métabolites de la Testostérone qui a une fonction OH en 17.

Les 17 cétostéroïdes urinaires comprennent :

1 - La déhydro-épiandrostérone qui n'a pas subi de modifications dans le foie.

2 - Les dérivés du Δ 4 androsténedione, c'est-à-dire :
- l'Etiocholanolone possédant une fonction oxyhydrile sur le C 3 en ∝ , en H, en 5 β.
- l'Androstérone possédant la même fonction oxyhydrile sur le C3 mais un H en 5 ∝.

3 - Les dérivés du 11 β hydroxyandrosténedione, c'est-à-dire :

le 11 hydroxyétiocholanolone
le 11 céto-étiocholanolone
le 11 hydroxyandrostérone
le 11 cétoandrostérone.

Les 17 cétostéroïdes sont éliminés après conjugaison avec l'acide sulfurique (sulfoconjugués) ou avec l'acide glycuronique (glycuroconjugués).

Dans les sulfoconjugués, il y a la D H E A, l'androstérone, l'étiocholanolone.

Dans les glycuroconjugués, il y a étiocholanolone, androstérone, et les 11 oxy 17 cétostéroïdes.

D - Les Oestrogènes sont éliminés sous forme d'oestriol urinaire.

III - LES DIFFERENTS MOYENS DE DETECTION

Pour étudier les métabolites, les procédés successifs sont l'hydrolyse, l'extraction et le lavage, la purification par différentes méthodes (extraction par des liquides, ou les chromatographies sur colonne, sur papier ou par gel), et enfin les réactions colorées.

Ces méthodes permettent le plus souvent d'étudier non un stéroïde, mais une fonction chimique.

La marge des résultats obtenus est assez grande et il est parfois difficile d'interpréter un résultat proche de la normale.

Enfin, les résultats varient suivant chaque méthode. Aussi l'on ne peut comparer chaque dosage hormonal qu'avec des résultats obtenus chez des sujets normaux dans des conditions identiques.

Nous ferons une énumération des principales méthodes utilisées.

A - Exploration des 17 cétostéroïdes urinaires.

On peut pratiquer soit :

1° - Un dosage des 17 cétostéroïdes totaux. La réaction colorée de ZIMMERMAN, réaction donnée par les 17 cétostéroïdes avec le métadinitro-benzène est habituellement utilisée pour le dosage.

2° - Un dosage par fractionnement des 17 cétostéroïdes en utilisant :

- soit la séparation par chromatographie sur colonne d'alumine. On a ainsi une cinquantaine de fractions, sur lesquelles on pratique la même réaction que pour le dosage des 17 cétostéroïdes totaux. On trace ensuite la courbe d'élution qui présente 8 vagues successives :
  - Les vagues II et III correspondant surtout au D H E A
  - Les vagues IV et V à l'androstérone et l'étiocholanolone
  - Les vagues VI et VII aux 17 cétostéroïdes oxygénés en 11.

- soit le fractionnement chimique en utilisant les différences de solubilité des stéroïdes en divers milieux de concentration croissante.

- soit la chromatographie sur papier - BAULIEU (7) - Nous avons utilisé les techniques suivantes :
  - La solvolyse pour obtenir les sulfoconjugués
  - L'hydrolyse enzymatique pour obtenir les glycuroconjugués
  - Après lavages des extraits, chromatographie dans le système de BUSH A : Hexane : 2.000 - Eau : 400 - Méthanol : 1600. La moitié de la bande est révélée et permet de repérer et d'éluer les stéroïdes sur l'autre moitié.

B - Exploration des corticostéroïdes en 21

Elle comprend plusieurs sortes de dosages :

a) Dosages des glycocorticoïdes dans le plasma.
(dosage des 17 hydroxycorticostéroïdes plasmatiques 17 OHCS).

C'est la technique de Samuels et Nelson (72) qui est le plus souvent utilisée, et c'est elle que nous avons employée.

Cette technique donne un résultat de 12 ± 6 µg pour 100 cc de plasma chez l'homme, 15 ± 6 µg chez la femme. Elle dose essentiellement le cortisol.

b) Les dosages dans les urines (voir page suivante)

1° - Méthodes utilisant la réaction de Porter et Silber (77)

Elles dosent les 17 hydroxycorticostéroïdes urinaires.

Ce sont les dérivés qui ont conservé la chaine dihydroxyacétone sur le carbone 17. Cette réaction permet le dosage d'une partie des métabolites du Cortisol (THE, THF) et du composé S - (T H S).

Les techniques utilisant des hydrolyses enzymatiques telles que la technique de Gleen et Nelson (37) que nous avons employée, fournissent des résultats normaux de 3 à 10 mg par 24 heures chez l'homme, de 2 à 8 mg chez la femme.

2° - La méthode de Norymberski :

Elle a pour principe, la conversion des 17 hydroxycorticoïdes en 17 cétostéroïdes par le Bismuthate de sodium. Elle dose les stéroïdes 17 cétogènes (17 K.G.S.).

Cette méthode donne des résultats plus élevés que celles qui sont basées sur la réaction de Porter et Silber. Les chiffres normaux sont de 9 à 25 mg chez l'homme de 6 à 18 mg par 24 heures chez la femme. Elle permet en effet de doser dans l'urine les métabolites du cortisol dont la chaine latérale est hydrogénée (hexahydrodérivés). La méthode mesure également le prégnanetriol.

3° - Plusieurs méthodes dosent les corticoïdes réducteurs.

Elles sont basées sur le pouvoir réducteur de la chaine latérale en C 17 vis-à-vis de divers réactifs, entre autres le

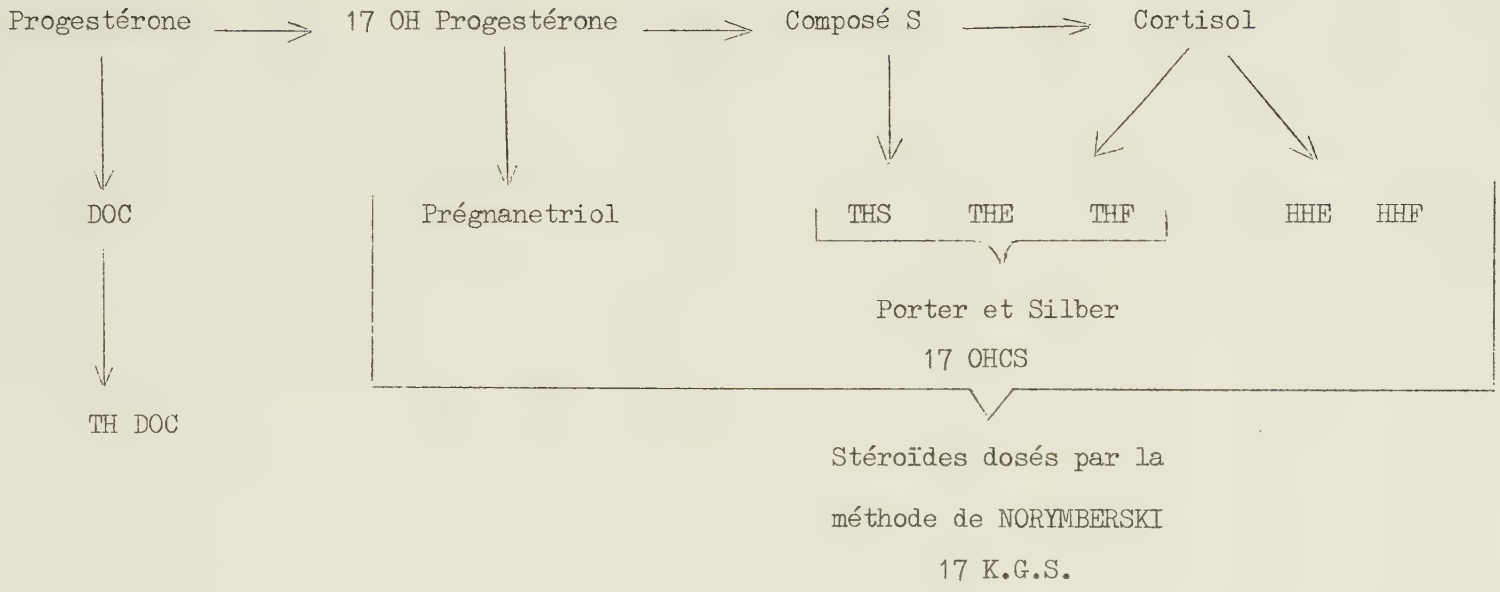


Schéma d'après P. BERTHAUX (9)

Bleu de Tétrazolium (CHEN 20). Elles dosent des métabolites du cortisol et de la corticostérone.

4° - Méthodes utilisant les formaldehydogènes.

Elles dosent les composés hydroxylés en 11 : le composé B et le composé F.

5° - Méthodes utilisant les réactions colorées à la fluorescéine.

6° - Dosage du Prégnanetriol urinaire : Les taux normaux sont de moins 1 mg. (méthode de Bongiovanni 15 le plus souvent).

7° - Fractionnement des stéroïdes en 21. Il peut être réalisé également par chromatographie sur colonne, sur gel de silice, ou sur papier après hydrolyse enzymatique.

IV - LES MODIFICATIONS BIOLOGIQUES DE L'HYPERPLASIE SURRENALE CONGENITALE DANS LA FORME VIRILISANTE PURE.

Dans cette forme, on trouve :

A - Une augmentation très importante des 17 cétostéroïdes urinaires.

Cette élévation porte sur toutes les vagues, mais elle n'est pas identique dans chaque fraction.

D'une façon générale, ce sont surtout les métabolites de la Δ 4 androsténedione et de la 11 β hydroxyandrosténedione qui sont augmentés, mais il y a aussi des variations :

. Le rapport $\frac{\text{Etiocholanolone}}{\text{Androstérone}}$ est souvent inférieur à 1 alors qu'il est normalement supérieur à 1 (JAILER)

. Le pourcentage des 11 oxy 17 cétostéroïdes sur les 17 cétosté-

roïdes totaux est très augmenté (STANBURY 95) et les 11 oxyandrostérone sont très souvent beaucoup plus élevé que le 11 oxyétiocholanolone (EBERLEIN 32).

B - Des modifications des stéroïdes en 21

1 - Il y a une diminution des 17 hydroxycorticostéroïdes plasmatiques (KELLEY 99, BONGIOVANNI 13)

Cette baisse est expliquée par l'absence ou la présence en quantité très minime de cortisol, ou de cortisone, comme le révèlent les chromatographies plasmatiques. Celles-ci montrent aussi la diminution de corticostérone.

2 - Il y a également une diminution des 17 hydroxycorticostéroïdes urinaires, due à la diminution des métabolites du cortisol : THE et THF.

3 - Par contre, on trouve des quantités anormalement élevées de :

- Prégnanediol et prégnanedione, métabolites de la progestérone (STANBURY 95).
- Pregnanetriol et des 17 hydroxy Prégnanolone, métabolites de la 17 OH progestérone (Bongiovanni 13).

C - Les oestrogènes sont aussi très augmentés, mais leur effet est inhibé par l'augmentation des androgènes.

V - LES MODIFICATIONS BIOLOGIQUES DE LA FORME HYPERTENSIVE

I - Revue de la Littérature

A - Modifications des 17 cétostéroïdes.

. Il y a une élévation globale importante des 17 cétostéroïdes urinaires comme dans la forme virilisante pure.

En voici quelques exemples :

- Chez la fillette pseudohermaphrodite de 8 ans 1/2 de EBERLEIN (obs.1) 17 C.S. : 26,5 mg/ 24 h.
- Chez les deux soeurs rapportées par WILKINS (obs.8 et 9) de 18 ans et 16 ans 1/2 : 17 C.S. = 53 mg et 62 mg/ 24 h.
- Chez le garçon de 12 ans de BRICAIRE (obs.2) 17 C.S. = 35 mg/ 24 h.

Mais les modifications ne portent pas sur les mêmes fractions :

- Il y a en général une augmentation du déhydro-épiandrostérone plus importante que celle qui existe dans les formes virilisantes pures.

Chez BRICAIRE (obs.2) le pourcentage de D H E A sur les 17 cétostéroïdes totaux est de 30 %.

Chez DREYFUS (obs.3) il est de 20 %.

- Il y a également une élévation beaucoup plus nette des vagues IV et V (androstérone et étiocholanolone)

Chez EBERLEIN :

- Androstérone : 25 % des 17 C.S. totaux
- Etiocholanolone : 70 % des 17 C.S.

Chez BRICAIRE :

- Androstérone + Etiochelanolone = 57 % des 17 cétostéroïdes totaux.

Chez BRICAIRE :

- androstérone + Etiocholanole = 40 % des 17 C.S. totaux.

. Par contre, les 17 céto 11 oxygénés sont :

- soit absents : EBERLEIN : pas de 17 céto 11 oxygénés
- soit très diminués alors que dans les formes virilisantes pures le rapport des 11 oxy sur les 17 cétostéroïdes totaux est très augmenté.

Chez BRICAIRE :

- 11 céto-Etiocholanolone + 11 céto-androstérone = 12% des 17 cétostéroïdes totaux.

Chez DREYFUS (obs.3) le rapport est de 19 %.

B - Modifications des stéroïdes en 21

1 - Il y a une augmentation des 17 OHCS plasmatiques, contrairement à ce qui se produit dans la forme virilisante pure :

Dans l'observation de EBERLEIN (obs.1) il y a :
24,7 γ/100 ml de plasma dans la fraction libre,
52,3 γ/100 ml dans la fraction conjuguée.

DREYFUS rapporte des taux encore plus élevés :
17 OHCS libres : 800 γ/100 ml
· conjugués : 52 γ

Mais l'étude qualitative de ces 17 OHCS plasmatiques montre qu'il s'agit essentiellement du composé S.

Il n'y a pas ou très peu de cortisol ou de cortisone ni de corticostérone. Il y a également une augmentation de désoxy-corticostérone.

DREYFUS (obs.3) note les valeurs suivantes, à la chromatographie sur papier des corticoïdes libres :

- Substance S : 720 γ/100 ml de plasma
- Substance Q-(Doc) : 220 γ
- Substance B : 120 γ

2 - Les 17 OHCS urinaires sont aussi anormalement élevés.

Leur fractionnement montre la présence en quantité importante de THS et de TH Doc, alors que les métabolites THE et THF sont très bas.

- EBERLEIN (obs.1) THS : 18 mg/ 24 h
  TH Doc : 0,45 mg/ 24 h
  Pas de stéroïdes oxygénés en 11.

- BRICAIRE (obs.2) 17 OHCS urinaires : 47,4 mg/ 24 h.
  La chromatographie montre THS.

- DREYFUS (obs.3)

  1er dosage

  17 OHCS urinaires : 30 mg/ 24 h
  à la chromatographie : THS : 95 %
  THE + THF : 4,5 %

  2ème dosage

  17 OHCS : 128 mg/ 24 h
  à la chromatographie sur gel de silice :

THE + THF	:	12 %
THS	:	72 %
THA + THB	:	7,6 %
Allo THDoc DHA Allo THA	)	7 %

- ORVILLE GREEN (obs.4) : 17 OHCS : 73,5 mg/ 24 h
  THS : 67,5 mg/ 24 h
  THE + THE : 0
  TH Doc : 1 mg/ 24 h

  (obs.5) : THS : 22,4 mg/ 24 h
  THE + THF : 4,4 mg/ 24 h
  TH Doc : 0,2 mg/ 24 h

  (obs.6) : THS : 3,3 mg/ 24 h
  THE + THF : 0,6 mg/ 24 h
  TH Doc : 0,8 mg/ 24 h

3 - Les variations du Prégnanetriol urinaire sont moins significatives : Son augmentation importante a une valeur diagnostique dans la forme virilisante pure. Par contre, dans cette forme, son augmentation est moins fidèle :

- EBERLEIN : 6,6 mg/ 24 h
- BRICAIRE note : Présence de Prégnanetriol
- DREYFUS : 4,2 mg/ 24 h

- ORVILLE GREEN : obs.4 : 3,3 mg à 3 ans 1/2
  7,7 mg à 8 ans
  obs.5 : 2 mg
  obs.6 : 1,1 mg.

4 - Le dosage du Prégnanediol est noté dans deux observations, dans lesquelles il est augmenté :

- BRICAIRE (obs.2) : 14,2 mg
- DREYFUS (obs.3) : garçon de 6 ans : 2,5 mg/ 24 h.

C - Il y a enfin une augmentation des oestrogènes urinaires.

- BRICAIRE : 56 µg/ 24 h
- DREYFUS : 18 µg
- WILKINS : obs.8 : 93 µg/ 24 h
  obs.10 : 24 µg/ 24 h

D - Les épreuves fonctionnelles

L'étude biologique du syndrome surrénal comporte des épreuves fonctionnelles de stimulation et de freination.

1° - Les épreuves de stimulation par l'ACTH (en général intra-musculaire) entraînent des réponses assez variables :

- Il y a parfois augmentation des 17 cétostéroïdes urinaires (ORVILLE GREEN obs.6) et augmentation des 17 OHCS plasmatiques ou urinaires (DREYFUS obs.3) avec accentuation des anomalies : élévation très nette de THS et de TH Doc (ORVILLE GREEN 5).
- Parfois, le taux des 17 cétostéroïdes n'est pas modifié (ORVILLE GREEN, obs.4 et 5) celui des 17 OHCS urinaires non plus (ORVILLE GREEN).

2° - Les épreuves de freination entraînent des résultats beaucoup plus nets et immédiats.

Dans toutes les observations, l'administration de cortisone entraîne une baisse très rapide des 17 cétostéroïdes, des

17 OHCS urinaires, du Prégnanetriol, avec disparition des métabolites anormaux.

2 - ETUDE BIOLOGIQUE DANS NOS OBSERVATIONS

Cette étude a été faite chez nos 4 sujets. Les techniques suivantes ont été utilisées :

17 C.S. urinaires : Appleby - Norymberski
17 K.G.S. urinaires : Appleby - Norymberski
17 OHCS urinaires : Gleen - Nelson
Prégnanetriol urinaire : Bongiovanni
17 OHCS plasmatiques : Samuels - Nelson.

A - Les modifications des 17 cétostéroïdes urinaires.

Les divers dosages des 17 C.S. urinaires ont donné les résultats suivants :

a) Chiffres de routine :

Obs. I : entre 4 et 7,6 mg par 24 h. à 20 mois
Obs. II : entre 7 et 61 mg par 24 h.
Obs. III : entre 58 et 86 mg par 24 h.
Obs. IV : entre 48 et 76 mg par 24 h.

Ces chiffres montrent une augmentation importante des 17 C.S. totaux, comme l'ont noté les autres auteurs.

b) Etude chromatographique :

Elle a été faite suivant 2 méthodes :

- soit après fractionnement sur colonne d'alumine :
(Technique de Henry-Thévenet).

Elle fut ainsi pratiquée dans l'Obs.I. Les résultats de plusieurs examens sont notés dans le tableau ci-après.

	S. II Is.And.	S. III DHEA	S. IV Andr.	S.V. Etioch.	S.VI II O And.	S. VII II O Etio.
A 20 mois. sans traitement TA : normale	19,50%	30,50%	18,40%	8,8%	19,1%	3,70%
A 26 mois, après trait. cortisone 25mg/j. TA:9,5/6	12,17%	6,29%	41 %		11,59%	9,46%
A 38 mois, trait. cortisone 30 mg. TA : 9,5/6	13,2%	10,4%	35%	23%	15%	2%
A 4 ans 4 mois TA : 11/8	1%	6%	31%	45%	14%	3%

Is.And. = Iso Androstanolone - DHEA = Déhydro-épiandrostérone - And. = Androstérone - Etioch. = Etiocholanolone - II O And. = II oxy androstérone - II O Etio = II Oxy Etiocholonalone.

- soit après Solvolyse - Hydrolyse Enzymatique, et Chromatographie de partage sur papier (Système de Bush A) Cet examen a été pratiqué chez nos 4 sujets, et chez 3 enfants atteints d'HSC à forme commune, de façon à pouvoir comparer leurs résultats respectifs.
  Ces résultats sont résumés dans le tableau suivant :

	17 C.S. Sulfoconjugués en mg/ 24 h.				17 C.S. Glycuroconjugués en mg/ 24 h.			
	Sul.Conj.totaux	DHEA	Etio	Andr.	G.Con.tot.	Etio	Andr.	II 017 CS
Obs.I	2,30	0	0,38	1,92	4,49	2,86	0,9	0,73
Obs.II	12,26	7	1,7	3,56	41,83	17	23,4	1,43
Obs.III	48,4	19,5	14,8	14,1	19,47	5,6	10,13	3,74
Obs.III	102,6	33,13	36,5	33	4,95	0,98	1,38	2,59
Obs.IV	45,87	10,75	21,3	13,82	11,36	1,96	6,90	2,50
J.M.C. HSC Com.	0,74	0,36	0,18	0,20	10,33	0,54	2,56	7,23
C.R. HSC Com.	3,56	0,23	0,87	2,46	20,22	2,95	6,81	10,46
P.F. HSC Com.	3,38				23,86			11,23

L'examen de ces résultats va nous permettre de faire quelques constatations :

1) L'étude du rapport des Formes Sulfoconjuguées sur les Formes Glycuroconjuguées, n'a jamais été fait à notre connaissance dans l'hyperplasie.

- Dans les formes hypertensives, on peut constater que ce rapport est relativement élevé :

Obs.I : $\frac{17\ C.S.\ Sulfoconjugués}{17\ C.S.\ Glycuroconjugués} = \frac{2,30}{4,49}$ = environ 1/2

Obs.II, ce rapport $= \frac{12,26}{41,83}$ = environ 1/4

Obs.III, ce rapport est égal à $2\frac{1}{2}$ à un examen : $\frac{48,4}{19,47}$
et à un autre, il est beaucoup plus élevé : $\frac{102,6}{4,95}$

Obs.IV, ce rapport était environ à $\frac{4}{1}$: $\frac{45,87}{11,36}$

Ce rapport est beaucoup plus élevé chez les deux soeurs qui ont dépassé l'âge de la puberté et plus faible chez les deux plus jeunes sujets.

- Dans les formes virilisantes pures, par contre, ce rapport était beaucoup plus faible chez les 3 malades.

J.M.C. : $\frac{0,74}{10,33}$ = environ $\frac{7}{100}$

C.R. : $\frac{3,56}{10,22}$ = environ $\frac{15}{100}$

P.F. : $\frac{3,38}{23,86}$ = environ $\frac{13}{100}$

Il est donc important de remarquer l'élévation relative des formes sulfoconjuguées. Cela doit soulever le double problème :

- d'une conjugaison particulière dans ce type d'hyperplasie
- d'une secrétion particulière d'androgènes qui :
  soit sont secrétés directement sous forme de sulfoconjugués,
  soit sont métabolisés d'une façon différente du fait de leur structure propre.

2) Nos Chromatographies ont montré une élévation de l'étiocholonalone et de l'androstérone.

Au fractionnement sur colonne, il y a une augmentation des vagues IV et V. Cette augmentation est d'ailleurs très progressive et parallèle à l'élévation progressive de la Tension Artérielle.

La chromatographie sur papier, montre de plus des modifications importantes du rapport $\frac{\text{Etiocholanolone}}{\text{Androstérone}}$.

- Dans les formes hypertensives, les rapports sont les suivants :

Obs.I : $\frac{3,24}{1,82}$ Obs.II : $\frac{18,7}{26,96}$

Obs.III : $\frac{37,48}{34,38}$ et $\frac{20,4}{24,14}$ Obs.IV : $\frac{23,26}{20,72}$

- Dans les formes communes, les rapports sont :

J.M.C. : $\frac{0,62}{2,76}$ C.R. $\frac{3,82}{9,27}$ P.F. : $\frac{4,22}{11,09}$

Les rapports sont donc, dans les formes hypertensives supérieurs à I (sauf dans l'Obs.II) -

Dans les formes communes, ces rapports sont très inférieurs à I.

. Jaoudé et Jailer ont déjà noté que ce rapport était inférieur à I dans les formes communes, alors qu'ils remarquent que le même rapport est supérieur à I chez le sujet normal. Le rapport dans nos formes hypertensives se retrouve donc identique, à ce qu'il est chez le sujet normal, et il est très différent de celui de la forme virilisante pure.

Nous avons vu déjà d'autre part, dans l'étude biologique des observations de la littérature, l'augmentation des vagues IV et V. (Eberlein, Bricaire, Dreyfus).

3) Surtout, les chromatographies, nous ont montré une diminution très importante des 17 C.S. II Oxy., avec une modification du rapport des formes $\frac{\text{II oxy}}{\text{II désoxy.}}$

a) Rappelons qu'aux formes II désoxy, appartiennent surtout Déhydro-épiandrostérone, Etiocholanolone, Androstérone

et aux formes II oxy appartiennent :
II Céto et II Hydroxy Etiocholonalone et II céto et II hydroxy androstérone.

b) Les rapports $\frac{\text{II Oxy}}{\text{II désoxy}}$ sont les suivants :

- dans Obs.I : $\frac{0,73}{6,06}$ Obs.II : $\frac{1,43}{52,66}$

Obs.III : $\frac{2,59}{104,9}$ et $\frac{3,74}{64,13}$ Obs.IV : $\frac{2,50}{54,73}$

- dans les formes communes :

J.M.C. : $\frac{7,23}{3,84}$ C.R. : $\frac{10,46}{13,32}$ P.F. : $\frac{11,23}{16,01}$

Comme nous l'avons vu dans les observations de la littérature, il y a un rapport très bas, dans les formes hypertensives, par rapport aux formes virilisantes. Nous verrons ultérieurement, dans la pathogénie, les conclusions que l'on peut en tirer; et nous comparerons nos résultats avec ceux de la littérature.

B - Modifications des stéroïdes en 21

1° - Nous avons pratiqué un dosage des 17 hydroxycorticostéroïdes plasmatiques, seulement dans la 2ème observation, et il fut trouvé normal.

2° - Par contre, comme le rapportent tous les auteurs, le dosage des 17 hydroxycorticostéroïdes urinaires, fut trouvé augmenté dans chacune des observations (entre 10 et 35 mg/ 24 h).

3° - Nous avons pu réaliser également un dosage des corticoïdes cétogéniques en C 17 (17 K.G.S.). Dans chaque observation, plusieurs dosages avant traitement ont donné des taux élevés : par exemple dans l'obs.I entre 18 et 27 mg/ 24 h, dans l'Obs. II entre 12 et 72 mg/ 24 h. dans l'Obs. III entre 50 et 70 mg/ 24 h, dans l'Obs. IV entre 48 et 76 mg/ 24 h.

4° - Le Prégnanetriol urinaire dosé dans 3 observations, fut aussi trouvé augmenté chaque fois :

- Obs.I 3,86 mg/ 24 h
- Obs.II 2,32 mg/ 24 h
- Obs.III 5,4 mg/ 24 h.

5° - Enfin la chromatographie sur papier des stéroïdes urinaires en 21 a été réalisée (Dr B. Loras)

a) après hydrolyse enzymatique, l'extrait urinaire a été chromatographié dans les systèmes suivants :

I Système de De Courcy :
"cyclohexane - toluène - méthanol - eau" pour THS et THDoc.

2 Système de Bush :
"benzène - méthanol - eau" pour THE et THF.

b) L'élution et le dosage de THE, THF, THS, THDoc donnent les résultats suivants que nous réunissons dans ce tableau.

	Diurèse	17 OHCS en mg / 24 h.	dans l'éluat	par 24 h	% THF,THE,THS
Obs.I % retrouvé: 17,8 %	880 cc	18,8	+ Polaire	0,17 mg	4,2 %)
			THF	0,12 mg	2,9 % (
			THE	0,29 mg	7,1 %) 100
			THS	3,20 mg	85,8 % (
			THDoc	0,29 mg	7,7 %)
Obs.II % retrouvé: 20 %	600 cc	19,3	+ Polaire	0,18 mg	4,5 %
			THF	0,56 mg	14,4 %
			THE	0,45 mg	11,5 %
			THS	2,67 mg	69,5 %
			THDoc	-------	
Obs.III % retrouvé: 18,5 %	720 cc	24,4	+ Polaire	1,53 mg	7,5 %
			THF	0,91 mg	27,5 %
			THE	0,17 mg	16,1 %
			THS	2,45 mg	48,6 %
			THDoc	0,28 mg	5,5 %
Obs.IV % retrouvé: 30 %	1000 cc	16	+ Polaire	0,393mg	6,6 %
			THF	1,24 mg	20,6 %
			THE	1,46 mg	24,2 %
			THS	2,63 mg	49,6 %
			THDoc	0,22 mg	4,1 %

c) La comparaison du rapport $\frac{THS}{THE + THF}$ le montre toujours supérieur à I. Ce rapport est égal à 8 dans l'Obs.I, à 2,6 dans l'Obs.II, à 2,2 dans l'Obs.III. Il est pratiquement égal à I dans l'Obs.IV. Chez le sujet normal adulte, THS est inférieur à 0,40 mg/ 24 h.

Il est donc d'autant plus élevé que l'affection était plus précoce et plus sévère.

d) L'étude de la "THDoc" a montré sa présence dans toutes les chromatographies.

La réaction de Chen avec le Bleu Tétrazolium en milieu alcalin (soude) n'a pas été très satisfaisante et donne certainement des résultats inférieurs à la réalité.

e) Lorsque l'on fait la somme de l'élimination par 24 h. de THF + THE + THS, on obtient un chiffre qui représente 18 à 30 % des 17 OHCS urinaires dosés par la réaction de Porter et Silber, alors que chez un sujet normal, ce même pourcentage, varie entre 60 et 80.

Il y a deux interprétations possibles :

- ou il s'agit d'une erreur technique, mais elle est retrouvée chaque fois.
- ou bien il y a des stéroïdes autres que ces trois là qui donnent la réaction de Porter et Silber, et qui n'ont pas été identifiés.

C - Réponses fournies par les épreuves fonctionnelles

1° - Epreuve de stimulation à l'ACTH

Cette épreuve n'a été réalisée que dans les deux premières observations.

Elle a été pratiquée selon 2 voies :

Intraveineuse avec 50 U. d'ACTH en perfusion dans 250 cc de sérum salé.

Intramusculaire, 40 U. I.M. par jour, pendant deux jours.

Chez les deux sujets, les réponses ont été comparables :

- Les 17 cétostéroïdes n'ont pas été modifiés,
- Les 17 K.G.S. ont été légèrement augmentés
- Les 17 OHCS urinaires (et plasmatiques dans l'Observation I) ont été peu modifiés. Il y a une légère élévation simplement dans l'Observation I.

2° - Test à la Métopirone ou SU 4885

Ce test a été pratiqué dans la 1ère Observation. Ce produit (comme nous le verrons bientôt) bloque in vivo la 11 β hydroxylation. C'est un test indirect de stimulation, car blo-

quant la sécrétion de cortisone, il entraîne une augmentation de la sécrétion d'ACTH. L'administration de la métopirone (à la dose de 4 grs le 1er jour, puis 2 grs le 2ème jour) chez Claude M. a donné les résultats suivants :

- Les 17 cétostéroïdes urinaires ont été peu modifiés.
- Les 17 K.G.S. sont passés de taux entre 1,4 mg et 47 mg/ 24 h aux dosages de contrôle, à des taux entre 47 et 73 mg/ 24 h.
- Les 17 OHCS sont passée de 5 à 18 mg/ 24 h à 9 à 26 mg/ 24 h. (voir tableau page 17).

3° - On a pratiqué un test à l'amphénone, produit qui a les mêmes effets que la métopirone (SU 4885), dans les observations III et IV. On a des réponses très franches avec des doses de 3grs 2 jours de suite :
Les 17 C.S., les 17 K.G.S., et les 17 OHCS, ont été augmentés dans des proportions très importantes. Ils ont triplé ou quadruplé. Par contre la tension artérielle étudiée parallèlement a été peu modifiée. (tableaux pages 40 et 46)

4° - Les épreuves de freination à la cortisone

Elles ont, comme dans toutes les observations de la littérature, été très positives.

Dans les 2 premières observations, on a fait d'abord de la cortisone I.M. 50 mg (10 jours dans l'Obs.II, 5 jours dans l'Obs.I) puis on a donné de la prednisone, 15 mg par jour par voie buccale.

Dans les observations III et IV, il a été donné de suite de la prednisone, à des doses fortes : 40 mg/jour pendant 8 jours, qui ont été baissées de 5 mg par semaine jusqu'à 25 mg/ jour.

En quelques jours dans nos quatre observations, les 17 cétostéroïdes urinaires, les 17 K.G.S. et les 17 OHCS urinaires ont retrouvé des taux normaux.

Obs.I 17 C.S. = entre 0,72 et 1,80 mg/ 24 h.

Obs.II 17 C.S. = entre 0,3 et 3,6 mg/ 24 h.
17 K.G.S.= entre 1 et 10 mg/ 24 h.
17 OHCS = 1,5 mg/ 24 h.

Obs.III 17 C.S. = 6,5 mg/ 24 h.
17 K.G.S.= 16,9 mg/ 24 h.
17 OHCS = 8,8 mg/ 24 h.

Obs.IV 17 C.S. = 4,38 mg/ 24 h.
17 K.G.S.= 10,5 mg/ 24 h.
17 OHCS = 9,7 mg/ 24 h.

Nous verrons au chapître pathogénique, les conclusions que permettent de tirer toutes ces épreuves fonctionnelles.

-=-=-=-=-=-=-

PATHOGENIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

Nous rappellerons d'abord dans ce chapître la pathogénie de la maladie, en envisageant comme précédemment, la pathogénie de la forme virilisante pure, avant de décrire celle suggérée pour la forme hypertensive.

Puis nous essaierons de préciser les relations entre les 2 ordres de troubles cliniques et biologiques précédemment décrits.

Nous ferons cette corrélation dans les formes simples où nous étudierons la physiopathologie de l'hyperandrogénisme et de l'hypertension.

Et à propos des formes discordantes, nous serons amenés à voir les limites de cette corrélation et les inconnues de la maladie.

La pathogénie de la forme virilisante pure a été peu à peu éclairée par différents auteurs ; et on a maintenant la preuve de la nature enzymatique du trouble (JAILER 55 - BONGIOVANNI 13) ainsi que l'ont prouvé les études de culture de tissu surrénalien hyperplasique (BONGIOVANNI 14).

Il y a un déficit plus ou moins complet en 21 hydroxylase (BARTTER 6 - JAILER 53). La chaine de synthèse du cortisol est donc bloquée à ce niveau, et il y a une accumulation de produits précurseurs comme la 17 hydroxy-Progestérone, qui se traduit dans les urines par l'accumulation de métabolites anormaux : Pregnanetriol et 17 hydroxy-Prégnanolone (BONGIOVANNI 14, EBERLEIN 32). L'absence ou la diminution de cortisol entraîne une diminution du frein de la secrétion d'ACTH. Celle-ci est très élevée dans le sang (SYDNOR 99). L'ACTH provoque une secrétion exagérée d'hormones androgènes et de stéroïdes à 21 C non hydroxylés en 21.

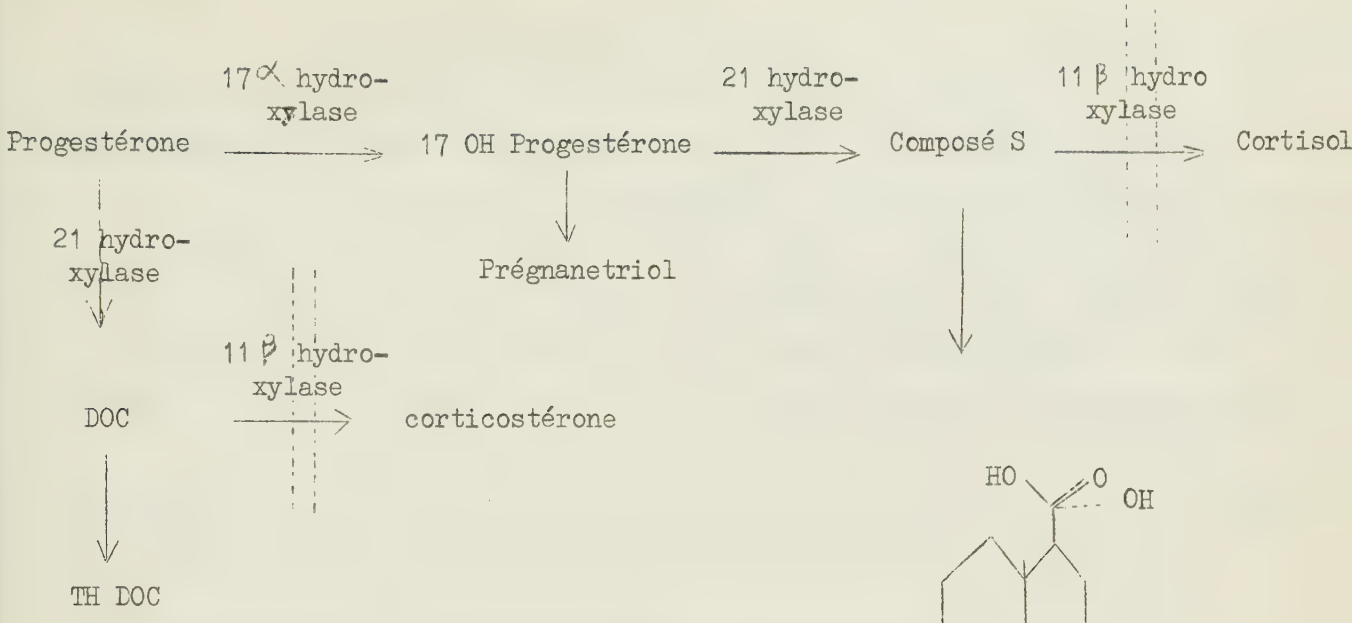
Une explication de l'origine de l'H S C à forme hypertensive a été pour la première fois avancée par EBERLEIN et BONGIOVANNI (30) lorsqu'ils ont rapporté une observation de la maladie. Ces auteurs ont été les premiers à découvrir dans le sang et dans l'urine de leur malade, du composé S et son métabolite, et du Tétra-hydro-désoxycorticostérone. Ne trouvant pas non plus dans les urines de 17 cétostéroïdes 11 oxygénés, ils ont suggéré une déficience en 11 β hydroxylase et proposé ces deux schémas de synthèse. (voir page suivante)

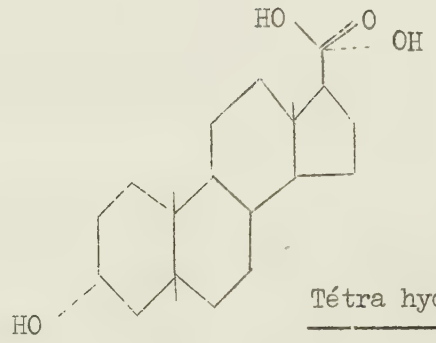
Pour le cortisol, le trouble est le suivant : La Progestérone, hydroxylée en 17 α donne la 17 OH progestérone. Celle-ci normalement hydroxylée en 21 fournit du composé S ou 11 désoxycortisol. Mais l'absence de 11 β hydroxylase bloque la synthèse à ce niveau, empêchant la formation de cortisol et provoquant une accumulation du composé S. Celui-ci est éliminé dans les urines sous forme de THS en quantité anormalement élevée.

La formation de corticostérone est aussi bloquée : La Progestérone par une 21 hydroxylation donne bien du Désoxycorticostérone, mais celui-ci ne peut se transformer en corticostérone, et s'accumule dans le sang, et dans les urines sous forme de THDoc.

En conséquence, comme dans la forme virilisante pure, l'absence de cortisol entraîne une augmentation d'ACTH. Cette élévation d'ACTH entraîne :

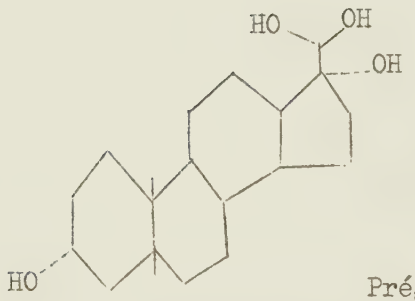
- d'une part une sécrétion très importante d'hormones androgènes qui se traduit par des 17 cétostéroïdes urinaires totaux élevés. Mais la chromatographie des 17 C.S. révèle qu'il n'y a pas ou peu de 17 C.S. urinaires 11 oxygénés.
- d'autre part, l'augmentation d'ACTH exagère encore la sécrétion de stéroïdes en 21, mais non hydroxylés en 11. On trouve donc des 17 OHCS urinaires élevés, mais essentiellement composés de THS. Il y a, suivant les cas, pas ou peu de THE et de THF. Le prégnanetriol est beaucoup moins élevé que dans les formes communes, parfois même, il est normal.





Tétra hydro S

(3 α 17 α 21 Trihydroxy)
5 β Pregnane 20 one



Prégnanetétrol

5 β Prégnane 3 α 17 α 20 }
21 tétrol

La présence relative de 17 C.S. II oxygénés et de THF et de THE est fonction de l'importance du blocage de la II β hydroxylation. En effet, le blocage est plus ou moins complet.

EBERLEIN et BONGIOVANNI suggéraient un <u>blocage total</u>, car, dans leur observation, il n'y avait pas de THE et de THF, ni de 17 C.S. II oxygénés. Dans la littérature, seul ORVILLE GREEN signale un blocage aussi complet dans une observation (obs.4 ; THE et THF = 0, mais les 17 C.S. n'ont pas été chromatographiés).

Dans toutes les autres observations où une étude biologique a été faite, on trouve un <u>blocage incomplet</u> qui se traduit au niveau des 17 C.S. et des stéroïdes en 21.

<u>Au niveau des 17 cétostéroïdes</u> :

Chez BRICAIRE, les 17 C.S. II oxygénés représentent 12 % des 17 C.S. totaux, à la chromatographie sur colonne.
Chez DREYFUS, ce rapport est de 19 %.

Dans nos observations personnelles, ce déficit en 11 β hydroxylase, au niveau des 17 C.S. nous est apparu également évident, et le défaut était également incomplet.

Il était cependant plus important que chez les deux auteurs que nous venons de citer, puisque dans 3 observations sur 4, le rapport $\frac{\text{II oxy}}{\text{II désoxy}}$ était entre 2/100 et 4/100, et que dans l'autre observation, il était à 12/100.

<u>Au niveau des stéroïdes en 21</u> :

Le blocage est aussi partiel. L'étude chromatographique des 17 OHCS urinaires faite par quelques auteurs, l'a bien montré :
Chez DREYFUS, il y a 12 % de THE + THF
Chez ORVILLE GREEN, le rapport $\frac{\text{THS}}{\text{THE + THF}}$ est le suivant :

Obs.5 : $\frac{22,4}{4} = 5,6$

Obs.6 : $\frac{3,3}{0,6} = 5,4$

Dans nos observations, nous avons noté à chaque fois un blocage incomplet, au niveau des stéroïdes en 21, car tous nos malades secrétaient du THE et du THF :

Obs.I : THF = 0,12 mg/ 24 h. THE = 0,29 mg/ 24 h.
Obs.II : THF = 0,56 mg/ 24 h. THE = 0,45 mg/ 24 h.
Obs.III : THF = 0,91 mg/ 24 h. THE = 0,17 mg/ 24 h.
Obs.IV : THF = 1,24 mg/ 24 h. THE = 1,46 mg/ 24 h.

D'autre part, comme nous l'avons vu à l'étude biologique les rapports $\frac{THS}{THF + THE}$ étaient :

Obs.I : 8 - Obs.II : 2,6 - Obs.III : 2,2 - Obs.IV : 1.

Il est intéressant de noter que le blocage est le plus complet chez l'enfant le plus jeune (Obs.I), où la virilisation est également la plus marquée. Cela semblerait indiquer un parallélisme entre le degré de défaut, l'importance de la virilisation et de l'hypertension et leur date d'apparition.

Ce parallélisme se retrouve chez les deux soeurs, où le blocage est beaucoup moins net, et où les signes de virilisme sont apparus plus tard.

Cependant cette relation n'est pas retenue par ORVILLE GREEN, car dans ses observations (5 et 6), le blocage est important, et l'affection s'est manifestée cependant tardivement.

La sécrétion relativement importante de THE et de THF chez les 2 soeurs, nous permet de tirer une autre conclusion :

Chez ces deux malades, l'augmentation d'ACTH arrive à compenser le déficit initial. Par contre, chez les deux plus jeunes, la surrénale déjà stimulée au maximum, n'arrive pas à fournir des taux suffisants de THE et de THF.

Nous en avons eu la preuve par les tests à l'ACTH qui n'arrivaient à faire monter de façon nette les corticoïdes chez ces deux plus jeunes malades.

Nous avons constaté cette variabilité des réponses à l'ACTH, dans les observations de la littérature.

Dans 3 observations, (DREYFUS 3 - ORVILLE GREEN 5-6) il y a une augmentation des corticoïdes, dans une autre observation (ORVILLE GREEN 4), il n'y a pas de modification.

Cette variabilité est aussi une preuve indirecte de la variabilité du blocage.

L'explication pathogénique nous permet de comprendre les épreuves de freination à la cortisone. Celle-ci vient remplacer le cortisol physiologique déficient pour diminuer la sécrétion d'ACTH.

Dans les observations de la littérature, comme nous l'avons vu, ces épreuves de freination sont très positives, corrigeant en quelques jours, les anomalies biologiques : élévation des 17 cétostéroïdes urinaires, élévation des 17 OHCS urinaires, élévation de THS et de TH Doc.

Toutes ces constatations cliniques et biologiques, sont bien en faveur d'une déficience en 11 β hydroxylase.

A l'appui de cette théorie, on a une preuve indirecte : En effet, plusieurs chercheurs, les premiers étant LIDDLE, ISLAND (62-63) JENKINS (53 bis) et après eux, PRADER et NEHER (33) ont montré le rôle inhibiteur sur la 11 β hydroxylation d'une substance chimique, la métopirone ou SU 4885.

L'administration de ce produit chez un sujet normal entraîne :

1 - Une nette élévation des 17 hydroxycorticostéroïdes dans le plasma et dans l'urine. Les 17 OHCS sont formés de composé S et de THS ; et il y a au contraire une disparition du cortisol et de son métabolite.

2 - Une apparition dans le plasma, de 11 Désoxycorticostérone, à des concentrations supérieures à 4 µg/100 ml, et dans l'urine de TH DOC à des taux supérieurs à 4 mgs/ 24 h.

3 - Une élévation très nette au bout de 24 heures de traitement, de l'ACTH plasmatique.

4 - La disparition des 17 cétostéroïdes 11 oxygénés avec élévation des 17 cétostéroïdes urinaires totaux.

D'autre part, l'apparition des métabolites anormaux est empêchée par un inhibiteur d'ACTH comme la cortisone, donné en même temps que la métopirone.

Enfin, COPPAGE (22) a montré que la métopirone avait une action d'inhibition directe sur la formation d'aldostérone.

TOMKINS, par des expériences in vitro a démontré que tous ces troubles étaient bien dus à une inhibition de la 11 β hydroxylation.

La propriété de cette substance d'inhiber, la 11 β hydroxylase a été utilisée comme épreuve fonctionnelle pour tester la réserve hypophysaire d'un organisme.

Elle a aussi été utilisée pour étudier l'importance du blocage dans les Hyperplasies Surrénales Congénitales, en l'aggravant si le blocage était peu important.

Nous avons employé ce produit, ou l'amphénone qui a les mêmes propriétés, dans nos 4 observations (voir tableaux pages 17, 40, 46).

Nous avons eu des réponses très positives dans les obs.III et IV, et beaucoup moins nettes dans les 2 autres. Cela concorde à la fois avec les résultats des chromatographies et des tests de stimulation à l'ACTH. Nous avions constaté en effet un blocage beaucoup plus important, dans les obs.I et II, où les sujets sont plus jeunes.

Ce produit a été utilisé par différents auteurs - GOLD (38) - MATHIEU DE FOSSEY (67 bis) - CLEVELAND (21 bis) - dans des cas d'Hyperplasie Surrénale Congénitale à forme commune, mais aucun dans l'Hyperplasie à forme hypertensive.

Cependant, ces expériences et ces épreuves fonctionnelles ne sont pas suffisantes pour affirmer encore le rôle de l'absence de 11 β hydroxylase, dans la pathogénie de l'Hyperplasie Surrénale Congénitale à forme hypertensive. La métopirone provoque en effet les mêmes troubles biologiques que ceux observés dans la maladie, mais ne fait pas apparaître d'hypertension. Cela s'explique peut-être parce que son action expérimentale n'est pas assez prolongée. Jusqu'à maintenant, aucune preuve formelle n'a donc été donnée à cette théorie pourtant très séduisante et pratiquement adoptée par tous les auteurs. C'est la raison pour laquelle nous avons préféré la définition d'hyperplasie surrénale congénitale par déficit probable en 11 β hydroxylase.

La physiopathologie des symptômes cliniques pose aussi quelques problèmes.

- Dans les formes simples, la corrélation entre eux et les troubles biologiques est assez claire :

- La virilisation, symptôme essentiel de cette maladie est aisément expliquée par l'augmentation importante des hormones androgènes. Cette augmentation est traduite dans toutes les observations de la forme simple, par un taux très élevé des 17 cétostéroïdes urinaires totaux. Le traitement fait baisser les 17 cétostéroïdes en même temps qu'il diminue de façon très nette la virilisation.

- L'Hypertension artérielle n'est pas due à l'élévation de substances S. TERRY (101) a montré que cette substance n'avait pas d'activité minéralo ou gluco-corticoïde significative.

L'aldostérone a été recherchée dans 3 observations (DYRENFURTH 14 - DREYFUS 3 - CHAPTAL 13), mais trouvée normale.

C'est la Désoxycorticostérone qui paraît responsable de l'élévation de la Tension artérielle. EBERLEIN (30) est le premier à avoir suggéré le rôle de cette hormone.

Ce rôle est maintenant généralement admis. Il y a une

élévation de Désoxycorticostérone dans les observations de EBERLEIN (1), de DREYFUS (3) de ORVILLE GREEN (4-5-6-). Nous en avons trouvé dans toutes nos observations personnelles.

Cependant les formes discordantes nous montrent les incertitudes qui subsistent dans l'explication des troubles cliniques.

En effet, nous avons retenu deux observations, celle de GANDY (12) et celle de CHAPTAL (3) dont le tableau biologique est tout à fait celui d'une déficience en 11 β hydroxylase :

Dans l'observation de GANDY, il n'y a pas de stéroïdes en 21 hydroxylés en 11, mais 68% de THS, et il y a de la Tétrahydro-désoxycorticostérone.

Dans l'observation de CHAPTAL, 70% des 17 cétostéroïdes sont composés d'étiocholanolone, et les 17 OHCS urinaires sont élevés et sont formés essentiellement de THS (90%). Il n'a pas été fait de dosage de TH DOC.

Or, dans ces deux observations, il n'y a pas d'hypertension.

A l'inverse, dans deux observations, où le diagnostic clinique d'hyperplasie surrénale congénitale à forme hypertensive paraît évident (DYRENFURTH 14 - ORVILLE GREEN 15) la désoxycorticostérone n'est pas du tout augmentée.

Chez DYRENFURTH, le tableau biologique est presque complet et il y a en particulier de grandes quantités de THS et de S, mais il n'y a pas de TH DOC. Cependant l'auteur note que c'est peut-être une faute de technique.

Dans l'observation d'ORVILLE GREEN, on est en présence cliniquement d'H S C à forme hypertensive typique, mais il y a deux incertitudes biologiques :

- l'absence d'élévation nette des 17 cétostéroïdes urinaires: entre 0,8 et 0,3 mg/ 24 h à 7 mois, à 1,5 mg/ 24 h à un an ;
- l'absence de TH DOC, TH DOC = 0mg. Mais ici aussi, la THS est en quantité très élevée : 80 % des 17 OHCS urinaires.

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

L'étude des observations nous a montré qu'il pouvait se poser dans certains cas, un problème de diagnostic.

Ces problèmes de diagnostic sont essentiellement celui d'un hyperandrogénisme avec hypertension, d'une hypertension isolée, d'un hyperandrogénisme sans hypertension.

- En présence d'un hyperandrogénisme discret avec hypertension, on peut être amené à discuter le syndrome de Cushing. Mais en pratique le problème se pose assez peu, car l'ostéoporose, l'arrêt de la croissance, la fonte musculaire, la tendance à l'obésité, permettent assez facilement d'éliminer ce diagnostic.

- Dans l'observation 6, malgré l'hirsutisme, le diagnostic étiologique de l'hypertension ne fut établi que 30 ans après l'apparition. Pendant toute cette période, la malade fut traitée comme si elle avait une hypertension artérielle isolée.

- Enfin, dans l'observation I, jusqu'à l'apparition de l'hypertension, l'enfant fut considéré comme atteint d'une hyperplasie surrénale congénitale à forme commune. Toutes les fois que l'hypertension est soit d'apparition tardive, soit absente, le diagnostic peut se poser de la même façon.

Devant un virilisme post-pubertaire, on peut aussi évoquer l'hyperplasie surrénale congénitale par déficit en 11 β hydroxylase. En effet, JAYLE (53) a rapporté l'observation d'un virilisme discret post-pubertaire dans lequel fut trouvé du Prégnanetétrol (dérivé du composé S) et où il y avait une augmentation de l'étiocholanolone. KAPPAS (58) suggérait un spectre continu allant de l'état normal à l'hyperplasie surrénale congénitale caractérisée.

Le diagnostic repose donc en définitive sur un examen biologique, à condition qu'il donne des réponses très franches. Nous rappelons rapidement l'essentiel des examens biologiques :

- Dosage des 17 cétostéroïdes urinaires totaux, et surtout leur fractionnement qui montre un taux très bas ou nul des 17 céto 11 oxygénés.
- Dosage des 17 hydroxycorticostéroïdes urinaires qui sont augmentés.
- Surtout la chromatographie des stéroïdes urinaires en 21, qui montrera du Tétra Hydro S, en quantité importante, et du Tétra-Hydro-Désoxycorticostérone.

Les dosages des 17 K.G.S. et du Prégnanetriol ne sont pas indispensables pour le diagnostic.

LE TRAITEMENT

est très simple et repose sur le principe suivant :

On donne un freinateur d'ACTH, puisque c'est l'ACTH en quantité exagérée, qui est responsable de l'augmentation de sécrétion des hormones androgènes et du Désoxycorticostérone. Ce freinateur est la cortisone ou un dérivé, qui remplace le cortisol déficient.

Le traitement doit donc être maintenu indéfiniment. En général on fait un traitement d'attaque à doses assez fortes que l'on diminue progressivement, jusqu'à une dose d'entretien. La dose de début est chez tous les auteurs de 40 ou 50 mg de cortisone suivant le poids. La cortisone est donnée dans presque toutes les observations sous forme d'acétate de cortisone, intramusculaire, ou buccale.

Dans l'observation I, on a donné de l'hydrocortisone, dans l'observation 2 et 3 de la prednisone. C'est aussi ce que nous avons donné sous forme de cortancyl dans nos quatre observations personnelles, après la dose d'attaque de cortisone I.M.

Il faut vérifier par des dosages réguliers de 17 cétostéroïdes urinaires surtout, et de 17 hydroxycorticostéroïdes urinaires, et par la prise de la tension artérielle, que cette dose est suffisante.

La surveillance clinique est aussi indispensable pour prévenir un surdosage qui se manifeste par des symptômes Cushingoides, arrondissement de la face, vergetures, stries...

-=-=-=-=-=-

CONCLUSIONS

A propos de 4 observations, nous avons étudié une forme rare d'hyperplasie surrénale congénitale, due très vraisemblablement à un déficit enzymatique en 11 β hydroxylase. Cette forme se traduit sur le plan clinique, par un syndrome d'hyperandrogénisme associé à une hypertension. Sur le plan biologique, il y a une augmentation des 17 cétostéroïdes urinaires totaux, mais une diminution très importante des 17 cétostéroïdes 11 oxygénés. Il y a une augmentation des 17 hydroxycorticostéroïdes urinaires formés essentiellement par le métabolite de la substance S, ou THS alors que le métabolite de l'hydrocortisone ou THF est très diminué. Parmi les stéroïdes urinaires à 21 C, on trouve également en quantité relativement importante le métabolite de la désoxycorticostérone ou TH DOC. Tous ces troubles biologiques sont dus à une anomalie de synthèse dans la chaine du cortisol et de la corticostérone qui ne peuvent être formés normalement, par l'absence d'une β hydroxylation sur le C 11. Cette anomalie de synthèse est due sans doute à une déficience de l'enzyme 11 β hydroxylase, mais cela n'a pas encore été prouvé formellement.

Le trouble biologique peut exister sans l'hypertension qui est la manifestation clinique propre à cette forme et qui est due sans doute à l'augmentation de Doca. Inversement, on peut avoir le syndrome clinique complet, alors que la Désoxycorticostérone n'est pas en quantité suffisante pour être mesurée.

Il persiste donc des inconnues dans la compréhension de cette forme, en particulier pour la physiopathologie de l'hypertension.

Le traitement par la cortisone ou ses dérivés est très simple et donne des résultats spectaculaires : diminution nette de l'hyperandrogénisme et de l'hypertension, et disparition des anomalies biologiques.

Le Président de la Thèse :
Professeur BERNHEIM

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 9 Juin 1962

Vu, le Doyen :

H. HERMANN.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université

P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

1 - ADAM Y., DRAY F., CHABAUD A., SEBAOUN J. -
Etude des corticostéroïdes, au cours d'une hyperplasie surrénale congénitale virilisante avec hypertension.
Annales de Biologie Clinique : 7-9-512, 1959.

2 - ANLIKER R., ROHR O., MARTI M.,
Helv. Chim. Acta, 39, 1100, 1956.

3 - AYRES P.J., TAIT J.F., TAIT S.A.S. et al.
Acta Endocrinol. 33, 27, 1960.

4 - BALFOUR W.E., et al.
Nature 180, 1480, 1957.

5 - BALFOUR W.E. et al.
Nature, 183, 467, 1959.

6 - BARTTER F.C., FORGES A.P., LEAF A. -
Congenital adrenal hyperplasia associated with the adrenogenital syndrom : an attempt to correct its disordered hormonal pattern.
J. Clin. Invest. 29, 797, 1957.

7 - BAULIEU E.E., MICHAUD G., CORPECHOT C. -
Méthode simple d'hydrolyse et d'analyse chromatographique des 17 cétostéroïdes urinaires destinée aux investigations cliniques.
Annales de Biologie Clinique, n° 3-4, mars 1961.

8 - BERGSTRAND C.G., BIRKE G., PLANTIN L.O. -
The corticosteroïds excretion pattern in infants and children with the adrenogenital syndrom.
Acta Endocrinologica, 30, 500, 1959.

9 - BERTHAUX P. - Exploration fonctionnelle du cortex surrénal.
La Revue du Praticien, T. XII, n°11, p.1177, 1962.

10 - BIRKE G., DICZFALUZY E., PLANTIN L.O., ROBBE H., WESTMAN A. -
Familial congenital hyperplasia of the adrenal cortex
Acta Endocrinologica, 29, 55, 1958.

11 - BLIZZARD R.M., LIDDLE G.W., MIGEON C.J. -
Aldosterone excretion in patients with virilizing adrenal hyperplasia with normal and low-salt-intake.
The Endocrinology Society program of the 4 0 th Meeting, p. 60, june 1958.

12 - BLOCH K. - The biological conversion of cholesterol to pregnandiol.
J. Biol. Chem. 157,661, 1945.

13 - BONGIOVANNI A.M. - Defective steroidal biogenesis in congenital adrenal hyperplasia.
Pediatrics, 21, 4, 661, 1958.

14 - BONGIOVANNI A.M. - In vitro hydroxylation of steroids by whole adrenal homogenates of beef, normal man, and patients with the adrenogenital syndrom.
J. Clin. Invest. 37, 1342, 1958.

15 - BONGIOVANNI A.M., and EBERLEIN W.R. -
Critical analysis of methods for measurement of pregnane 3∝ - 17∝ - 20 triol in human urine.
Analyt. Chem. 30, 388, 1958.

16 - BRADY R.O. - Biosynthesis of radioactive testosterone in vitro
J. Biol. Chem. 193, 145, 1951.

16 Bis - BRICAIRE H., GRAVELEAU J., LAUDAT PH. -
Un nouveau cas d'hyperplasie congénitale des surrénales à forme hypertensive - Isolement du composé S -
Annales d'Endocrinologie, 19, 4, 725, 1958.

17 - BUSH J.E. - Methods of paper chromatography of steroids applicable to the study of steroids in mammalian blood and tissue.
Biochem. J. 50, 370, 1952.

18 - CALLOW H.H., CALLOW R.K., and EMMENS C.W. -
Colorimetric determination of substances containing the grouping CH2 - CO in urine extracts as indication of androgen content.
Biochem. J. : 32, 1312, 1938.

19 - CHAPTAL J., JEAN R., CRISTOL P., BONNET H. -
Deficit de 11 hydroxylase dans un cas d'hyperplasie surrénale congénital sans hypertension.
Archives Fr. de Péd. T. XVI, n°6, p. 742, 1959.

20 - CHEN C., WHEELER J., TEWEL H.E. Jr. -
Methods of estimation of adrenal cortical steroids with tetrazolium salts.
J. Lab and Clin. Med. 42, 749, 1953.

21 - CHILDS B., GRUMBACH M.M., VAN WYCK J.J. -
Virilizing adrenal hyperplasia : a genetic and hormonal study.
J. Clin. Invest. 35, 213, 1956.

21 Bis - CLEVELAND W.W., NIKEZIL M., MIGEON C.S. -
Response To an 11 β hydroxylase Inhibitor (SU 4885) in males with adrenal hyperplasia and their parents.

22 - COPPAGE W.J., DONALD, ISLAND Jr., MAUREEN SMITH, LIDDLE G.W. -
Inhibition of aldosterone secretion and modification of electrolyte excretion in man by a chemical inhibitor of 11 β hydroxylation.
Journ.of. Clin. Invest. vol 38, n°12, p. 2101, 1959.

23 - COX J. - Steroid metabolites in congenital adrenal hyperplasia.
The human adrenal cortex, p. 383.
Conference of Glasgow, 1960.

24 - DE COURCY C., - Atrichloracetic acid reagent for the detection of pregnane 3 α - 17 α - 20 triols on paper chromatograms.
J. Endocrinol. (London) 14, 164, 1956.

25 - DECOURT J. - Les hyperplasies surrénales congénitales.
Revue Lyon. de Méd. p. 597, juillet-août 1956.

26 - DORFMAN R.I. - Proc. fourth. Internat. Congr. Bioch. Vienna 4, 175, 1959.

27 - DORFMAN R.I. - Androgen biosynthesis in adrenal tumors. The human adrenal cortex p. 93.
Conference of Glasgow, 1960.

28 - DREYFUS G., SAVOIE J.C., SEBAOUN J., DRAY F., ADAM Y., RAPAPPORT R., CHABAUD A. -
Etude d'un cas d'hyperplasie surrénale congénitale par anomalie de la 11 β hydroxylase.
Identif. des Comp. S. Doc. et B. -
Annales d'Endoc. 20, 5, 754, 1959.

29 - DYRENFURTH I., SYBULSKI S., NOTCHEV V., BECK J.C., VENNING E.H.
Urinary corticosteroid excretion patterns in patients with adreno-cortical dysfunction.
Journ. of. Clin. End. and Metab. 18, 4, 391, 1958.

30 - EBERLEIN W.R., BONGIOVANNI A.M. -
Congenital adrenal hyperplasia with hypertension. Unusual steroid patterns in blood and urines.
Journ. of. Clin. End. and Metab. 15, 1531, 1955.

31 - EBERLEIN W.R., BONGIOVANNI A.M. -
Plasma and urinary corticostéroids in the hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia.
J. of. Biol. Chemistry. 223, 85, 1956.

32 - EBERLEIN W.R., BONGIOVANNI A.M. -
Pathophysiology of congenital adrenal hyperplasia.
Metabolism. 9, 326, 1960.

33 - FROESH E.R., LABHART A., NEHER R., PRADER A., ZIEGLER W. -
Journal suisse de Médecine. 89, 47, 1232, 1959.

34 - FUKUSHIMA D.K., BRADLOW H.L., HELLMAN L., ZUMOFF B., and GALLAGHER T.F. -
J. Biol. Chem. 235, 2246, 1960.

35 - FUKUSHIMA D.K., BRADLOW H.L., HELLMAN L., GALLAGHER T.F. -
Peripheral metabolism of hormones in congenital adrenal hyperplasia.
The human adrenal cortex p. 371, Conference of Glasgow 1960.

36 - GANDY H.M., KEUTMANN E.H. -
A.M.A. Journal of diseases of children, 96, 4, 519 1958.

37 - GLEEN E.M. and NELSON D.H. -
Chemical Methods for the determination of 17 hydroxy-corticosteroids and 17 ketosteroids in urines following hydrolysis with β glycuronidase.
J.C.E.M. 13, 911, 1953.

38 - GOLD E.M., DI RAIMONDO V.C., FORSHAM P.H. -
Quantitation of pituitary corticotropic reserve in man, by use of an adrenocortical II β hydroxylase inhibitor (SU 4885).
Metabolism. 9, 1, 1960.

39 - GOLDSTEIN M., GUT M., DORFMAN R.I. -
Biochim. Biophys. Acta. 38, 190, 1960.

40 - GUINET P., BERTRAND J. -
Le pseudohermaphrodisme féminin.
La Revue Lyonnaise de Médecine, 9, 2, 113, 1960.

41 - HAYANO M., DORFMAN R.I. -
The action of adrenal homogenates on progesterone, 17 hydroxyprogesterone and 21 desoxyhydrocortisone.
Arch. Bioch. and Biophyp. 36, 237, 1952.

42 - HAYNES R.C. Jr., BERTHET L. -
Studies on the mechanism of action of the adrenocorticotrophic hormones.
J. Biol. Chem. 225, 115, 1957.

43 - HEARD R.D.H., BLIGH E.G., CANN M.C., JELLINICK R.H., O' DONNELL V.J., RAO B.G., WEBB J. -
Biogenesis of the sterols and steroid hormones.
Recent progr. in Hormone Res, 12, 45, 1956.

44 - HECHTER O., ZAFFARONI A., JACOBSEN R.P., LEVY H., JEANLOZ R.W. SCHENCKER V., PINCUS G. -
The nature and the biogenesis of the adrenal secretary product.
Recent Progr. Horm. Research, 6, 215, 1951.

45 - HECHTER O. - Conversion of cholesterol to steroid hormones, in, cholesterol, edited by R.P. COOK -
Academic Press. Inc. New-York 1958.

46 - HECHTER O. - Biogenesis of adrenal cortical hormones.
Ciba Fundation Colloq. of Endocrin. 7, 161, 1953.

47 - IVERSEN T. - Review article congenital adreno cortical hyperplasia with disturbed electrolyte regulation.Dysadrenocorticism.
Pediatrics. 16, 6, 875, 1955.

48 - JACOBZINER H., GORFINKEL A. -
Familial congenital adrenocortical syndrome.
Am. J. Dis. Child. 52, 908, 1936.

49 - JAOUDE, BAULIEU et JAYLE -
Fractionnement par chromatographie sur papier des 17 C.S. neutres urinaires au cours de l'hyperplasie virilisante congénitale.
Acta Endrocrinologica. 26, 30-42, 1, 1957.

50 - JAILER J.W. - Recent studies on adrenal hyperplasia.
Tr. New-York Acad. Sc. (Series II) 13, 262, 1951.

51 - JAILER J.W. - Virilism in Bull New-York Acad. Med. 29, 377, 1953.

52 - JAILER J.W., GOLD J.J., WANDE WIELE R., LIEBERMAN S. -
17 hydroxyprogesterone and 21 Desoxyhydrocortisone. Their metabolism and possible role in congenital adrenal virilism.
J. Clin. Invest. 34, 1639, 1955.

53 - JAYLE M.F., WEIMANN S.H., BAULIEU E.E., VALIN Y. -
Acta Endocrinol. 29, 513, 1958.

53 Bis - JENKINS J.S., POTHIER L., REDDY W.J., NELSON D.H., THORN G.W. -
Brit. med. J. 1959, 1, 398.

54 - JEUNE M., CHARRAT A. -
Les syndromes corticosurrénaux congénitaux.
Pediatrie, T. VII, 307, 1953.

55 - JEUNE M. - L'hyperplasie surrénale congénitale chez le nourrisson (syndrome de Debré Fibiger)
Rev. LYON, Med. T. VI, n° spécial 1957.

56 - KAHNT F.W., NEHER R., WETTSTEIN A. -
Helv. Chim. Acta, 38, 1237, 1955.

57 - KAHNT F.W., NEHER R., SCHMID K., WETTSTEIN A.,
Exper. 17, 19, 1961.

58 - KAPPAS A., PEARSON O.H., WEST C.D., GALLAGHER T.F. -
A study of idiopathic hirsutisme ; a transitional adrenal abnormality.
J.C.E.M. 16, 517, 1956.

59 - KELLY T.J., NIELSON E.D., JOHNSON R.B., VESTLING C.S. -
Glucose 6 Phosphate deshydrogenase of adrenal tissue
J. Biol. Chem. 212, 545, 1955.

60 - KNUDSON A.G. Jr. - Mixed adrenal disease of infancy.
J. Pediat. 39, 408, 1951.

61 - LI C.H., SIMPSON M.E., EVANS H.M. -
Isolation of adrenocorticotropic hormones from sheep pituitaries.
Fr. Science. 96, 450, 1942

62 - LIDDLE G.W., ISLAND D., LANCE E.M., HARRIS A.P. -
J. Clin. endrocr. 18, 906, 1958.

63 - LIDDLE G.W., ISLAND D., WALSER A. -
Journal Suisse de Médecine. 90, 47, 1351, 1960.

64 - LOEWENTHAL M., LESZYNSKI H.E., MARCUS M., ZONDEK H. -
Congenital adrenocortical hyperplasia with giant cell in a twelve year old child.
Journ. of Endoc. 16, 4, 429, 1958.

65 - LOMBARDO M.E., HUDSON P.B. -
Endocrinol. 65, 417, 1959.

66 - LYNN W.S. Jr., STAPLE E., GURIN S. -
Catabolism of cholesterol by in vitro systems
Fed. Proc. 14, 783, 1955.

67 - LYNN W.S., BROWN R. -
Mechanisms of in vitro steroid oxidations.
Biochim et Biophys. acta. 21, 403, 1956.

67 Bis - MATHIEU DE FOSSEY B., BRICAIRE H., DE GENNES L. -
Un nouveau test d'exploration hypophysaire. le test à la métopirone ou SU 4885.
Presse médicale. 69, 38, 1635, 1961.

68 - MIGEON C.J., SANDBERG A.A., BLISS E.L., and KELLER A.R. -
Non conjugated adrenocortical steroids in human plasma : comparaison of the Nelson and Samuels method with paper chromatographic techniques.
J.C.E.M. 16, 253, 1956.

69 - MULROW P.J., COHN G.L. -
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 101, 731, 1959.

70 - NEHER R., MEYSTRE C., WETTSTEIN A. -
New 16α hydroxy steroide aus menschlichem Urin und aus Schweine Nebennieren - Isolierung - Konstitution, Synthesen.
Helvet. Chim. acta. 42, 132, 1959.

71 - NEHER R., WETTSTEIN A. -
Acta Endocr. 35, 1, 1960.

72 - NELSON D.H., SAMUELS L.I. -
Amethod for the determination of 17 hydroxycorticosteroids in blood : 17 hydroxycorticosterone in the peripheral circulation.
J.C.E.M. 12, 519, 1952.

73 - ORVILLE GREEN C., MIGEON L.J., WILKINS M.D. -
Urinary steroids in the hypertensive form of Congenital Adrenal hyperplasia.
J.C.E.M. 20, 929, 1960.

74 - PAUL ANDREE - L'hyperplasie surrenale congenitale - Thèse soutenue à Nancy - 1957 Juil.

75 - PINCUS G. - The Metabolism and mode of action of the adrenocortical hormones : Introductory review - "The human adrenal Cortex" Conference of Glasgow. July 1960 P.85

76 - PLAGER J.E., SAMUELS L.T. -
The conversion of progesterone to 17 hydroxy II desoxycorticosterone by fractionated beef adrenal homogenates.
J. Biol. Chem. 211, 21, 1954.

77 - PORTER C.C., SILBER R.H. -
A quantitative color reaction for cortisone and related 17 - 21 dihydroxy 20 ketosteroids.
J. Biol. Chem. 185, 201, 1950.

78 - PRADER - Der Genitalbefund beim pseudohermaphrodismus feminus des kongenitalem syndrome.
Helv. Ped. Acta. 913, 231, 248, Juil 1954.

79 - PRADER Von A., SPAHR A., NEHER R. -
Erhönte aldosteronausse scheidung beim kongenitalem adrenogenitalem Syndrom : ein Beitrag zur Pathogenese des Syndroms.
Schweiz, med, Wehnschr. 85, 1085, 1955.

80 - RAO B.F., HEARD R.D.H. -
Biogenesis of the corticosteroids.
II Arch. Bioch. et Biophys., 66, 504, 1957.

81 - RYAN K.J., ENGEL L.L. - Hydroxylation of steroids at carbon 21.
J. Biol. Chem. 225, 103, 1957.

82 - RYAN K.J. - Biological aromatisation of steroids.
J. Biol. Chem. 234, 268, 1959.

83 - SABA N. - Biosynthesis and secretion of adrenocortical steroids.
University Press, Cambridge. 1960 p.96.

84 - SAMUELS L.T. - Greenberg Metabolic Pathways 1960, Vol I, p. 431.

85 - SAYERS G., WHITE A., LONG L.N.H. -
Preparation and properties of adrenotropic hormones.
J. Biol. Chem. 149, 425, 1943.

86 - SAYERS G., SAYERS M.A. -
The pituitary adrenal system.
Recent Progr. Hormone Res. 2, 81, 1948.

87 - SCHOTZ M.C., RICE L.I., ALFIN-SLATER R.B. -
Further studies on cholesterol in liver cell fractions of normal and cholesterol - fed Rats.
J. Biol. Chem. 204, 19, 1953.

88 - SHEPARD T.H., CLAUSEN S.W. -
Case of adrenogenital Syndrom with Hypertension trated with cortisone.
Pediatrics, 8, 6, 805, 1951.

89 - SHIMIZU K., GUT M., DORFMAN R.I. -
J. Biol. Chem. 235, 25, 1960.

90 - SHORT R.V. - Biosynthesis and secretion of adrenal steroids
University Press Cambridge. 1960, p. 59.

91 - SLAUNWHITE W.R. Jr., SAMUELS L.T. -
J. Biol. Chem. 220, 341, 1956.

92 - SMITH P.E. - Ablation and transplantation of the hypophysis in the rat.
Anat. Record, 32, 221, 1926.

93 - SOLOMON S., CARTER A.L., LIEBERMAN S. -
J. Biol. Chem. 235, 351, 1960.

94 - STACHENKO J., LAPLANTE C., GIROUD C.J.P. -
Abst. Short Commun. Ist Internat. Congr. Endocrinol. Copenhagen, 1960, p. 455.

95 - STANBURY J.B., WYNGAARDEN J.B., FREDRICKSON D.S. -
The Adrenogenital syndrom in "The Metabolic Basis of inherited diseases "ch. 20, p. 67.

96 - SUTHERLAND E.W., WOSILAIT W.D. -
The relation of Epinephrine and glucagon to liver phosphorylase-Liver phosphorylase preparation and properties.
J. Biol. Chem. 218, 459, 1956.

97 - SWEAT M.L. - Enzymatic Synthesis of 17 hydroxycorticosterone.
J. Am. Chem. Soc. 73, 4056, 1951.

98 - SWEAT M.L., LIPSCOMB M.D. -
A Transhydrogenase and reduced triphosphopyridine nucleotide involved in the oxidation of desoxycorticosterone by adrenal tissue.
J. Am. Chem. Soc. 77, 5185, 1955.

99 - SYDNOR K.L., KELLEY V.C., RAILE R.B., ELY R.S., SAYERS G. -
Blood adrenocorticotrophin in children with congenital adrenal hyperplasia -
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 82, 695, 1953.

100 - TALALAY P., WILLIAMS ASHAM H.G. -
Rec. Progr. Hormone Res. 16, 1, 1960.

101 - TERRY L.L., LONDON F. -
Effects of Reichstein compound S, pregnanetriolone acetate and 17α hydroxy progesterone in rheumatoid arthritis.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N Y), 1950, 73, 251.

102 - TOMKINS G.M., CURRAN J.F., MICHAEL P.J. -
Further studies on enzymic adrenal 11 β hydroxylation
Bioch. et Biophys. acta. 28, 449, 1958.

103 - WANG V.S., TALALAY P. -
Enzymic isomerization of Δ 5 - ketosteroids.
Bioch. et Bioch. acta. 18, 300, 1955.

104 - WERBIN H., CHAIKOFF I.L., JONES E. -
Isolation of H3 Cortisol from the urine of guinea pigs fed H3-cholesterol.
J. Am. Chem. Soc. 79, 1145, 1957.

105 - WERBIN H., PLOTZ J., LE ROY G.V., DAVIS E.M. -
Cholesterol, a precursor of oestrone in vitro ;
J. Am. Chem. Soc. 79, 1012, 1957.

106 - WETTSTEIN A., KAHNT F., NEHER R. -
Ciba Found. Colloq. Endocr. 8, 170, 1955.

107 - WETTSTEIN A., Biosynthèse des hormones stéroïdes.
Experientia, Vol. VIII, 8, 329, 1961.

108 - WILKINS L. Diagnostic et Treatment of End. disorders in childhood and adolescence. Ch. C. THOMAS, Springfield.

109 - WILKINS L., KLEIN R., LEWIS R.A. -
Response to ACTH in various types of adrenal hyperplasia, in proceedings of the First Clinical ACTH Conference, ad. by J.R. Mote, Philadelphia ; The Blakinston Compagny 1950 p. 184.

110 - WILKINS L. - Cortisone therapy in congenital Adrenal Hyperplasia.
J.C.E.M. II, I, 1951.

111 - WILKINS L., CRIGLER J.F., SILVERMAN S.H., GARDNER L.I., MIGEON W. - Further studies on the treatment of congenital adrenal Hyperplasia. The control of hypertension with cortisone, with a discussion of variations in the type of the congenital adrenal hyperplasia, and report of a case with probable defect of carbohydrate regulating hormones.
J.C.E.M. 12, 8, 1015, 1952.

112 - WILKINS L.- Congenital virilizing adrenal Hyperplasia.
The human adrenal cortex ; Conference of Glasgow, 1960, p. 360.

113 - ZAFFARONI A., HECHTER O. PINCUS G. -
Adrenal conversion of C14 Labelled Cholesterol and acetate to adrenal cortical hormones.
J. Am. Chem. Soc. 73, 1390, 1951.

-=-=-=-

TABLE DES MATIERES

	Pages
Introduction	1
Observations personnelles	4
. Observation I	4
. Observation II	21
. Observation III	35
. Observation IV	43
Observation de la littérature	49
Etude Clinique de la forme typique	65
Etude biologique	76
Pathogénie et physiopathologie	109
Diagnostic et traitement	118
Conclusions	121
Bibliographie	123